

Zur Synthese der Salarine, stickstoffhaltiger Makrolide aus dem Meeresschwamm
Fascaplysinopsis sp.

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
genehmigte
D i s s e r t a t i o n

von Jan-Niklas Schäckermann
aus Soest

1. Referent:

Professor Dr. Thomas Lindel

2. Referent:

Professor Dr. Stefan Schulz

eingereicht am:

21.01.2019

mündliche Prüfung (Disputation) am:

26.04.2019

Druckjahr

2019

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

J.-N. Schäckermann, T. Lindel, "Macrocyclic Core of Salarin C: Synthesis and Oxidation", *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6948-6951.

J.-N. Schäckermann, T. Lindel, "Synthesis and Photooxidation of the Trisubstituted Oxazole Fragment of the Marine Natural Product Salarin C", *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2306-2309.

Tagungsbeiträge

J.-N. Schäckermann, T. Lindel: Towards the total synthesis of the salarins, marine macrolides from the sponge *Fascaplysinopsis* sp. (Poster), 3rd European Conference on Natural Products, Frankfurt (2018).

J.-N. Schäckermann, T. Lindel: Towards the total synthesis of the salarins, marine macrolides from the sponge *Fascaplysinopsis* sp. (Poster), European Conference on Heterocyclic Chemistry, Amsterdam (NL, 2016).

J.-N. Schäckermann, T. Lindel: Towards the total synthesis of the salarins, marine macrolides from the sponge *Fascaplysinopsis* sp. (Poster), GDCh Jungchemiker Tagung, Braunschweig (2016).

J.-N. Schäckermann, T. Lindel: Towards the total synthesis of the salarins, marine macrolides from the sponge *Fascaplysinopsis* sp. (Vortrag), VCI Stipendiatentreffen, Braunschweig (2015).

J.-N. Schäckermann, T. Lindel: Towards the total synthesis of the salarins, marine macrolides from the sponge *Fascaplysinopsis* sp. (Poster), Gordon Research Conference on Natural Products, Andover (USA, 2015).

J.-N. Schäckermann, T. Lindel: Towards the total synthesis of the salarins, marine macrolides from the sponge *Fascaplysinopsis* sp. (Poster), GDCh Jungchemiker Tagung, Braunschweig (2015).

Danksagung

Besonders möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. Thomas Lindel, für die Möglichkeit danken, in seinem Arbeitskreis promovieren zu dürfen. Für die Unterstützung und Förderung während dieser Zeit bedanke ich mich sehr. Auch für das entgegengebrachte Vertrauen, den hilfreichen Diskussionen und die Möglichkeit sehr frei und eigenständig zu forschen.

Prof. Dr. Stefan Schulz danke ich für die Übernahme des Korreferats. Für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes danke ich Prof. Dr. Uwe Schröder.

Ich möchte allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des AK Lindel für die gute Zusammenarbeit, die vielen fachlichen Gespräche, die hilfreichen Tipps und die schöne Zeit während meiner Promotion danken: Marco Monecke, Mario Kock, Steffen Mende, Nicola Matthieu Mann, Nils Kanitz, Rurik Doherr, Marvin Lange, Marvin Fresia, Christian Tolle und Lisa Anders, Dr. Björn Raimer, Dr. Thomas Wartmann, Dr. Fabia Hentschel, Dr. Alex Sudakow, Dr. Alex Frichert, Dr. Nils Marsch, Dr. Johannes Wefer, Dr. Jan Hendrik Lang.

Besonderer Dank richtet sich an meine Laborkollegin Maren Ballhaus für die viele Unterstützung und die angenehme Arbeitsatmosphäre, auch in den frühen Morgenstunden im „Elternlabor“.

Aus dem Bereich der Verwaltung danke ich Brigitte Brinkmann, Karin Dietz, Gabriele Salomon, Rose-Maire Weiss, Fritz Kamphenkel.

Weiterhin danke ich allen meinen Praktikanten für ihre unterstützende Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen hier im Hause für die Messung zahlreicher NMR-, Massen-, UV/Vis- und IR-Spektren und der Hilfe bei aufgetretenen Fragen: Herrn Dr. Beuerle, Herrn Prof. Dr. Ernst, Frau Fischer, Frau Holba-Schulz, Frau Dr. Ibrom, Frau Kadhim, Frau Krafft, Frau Mlynek, Herrn Dr. Papke.

Dem FIOC möchte ich für die finanzielle Unterstützung beim Besuch von Konferenzen danken. Ich danke besonders dem Fonds der Chemischen Industrie für das Promotionsstipendium und der GDCh für die Förderung und Unterstützung auf Tagungen und Fortbildungen.

Spezieller Dank gilt meiner Familie und Freunden, besonders Julia und Henri, für ihre immer währende Unterstützung und Ablenkung.

Inhaltsverzeichnis

I. ZUSAMMENFASSUNG.....	1
II. ALLGEMEINER TEIL	7
1. Einleitung.....	7
2. Stand der Forschung.....	12
2.1. Polyketidische Naturstoffe mit Oxazolfunktion	12
2.1.1 Die Ulapualide	15
2.1.2 Die Diazonamide	18
2.1.3 Rhizopodin	23
2.1.4 Die Theonezolide	27
2.1.5 Die Disorazole	28
2.1.6 Die Phorboxazole	32
2.1.7 Die Leiodolide	38
2.2 Die Salarine	39
2.2.1 Derivatisierungen und Untersuchungen zur Struktur-Wirkungs-Beziehung.....	44
2.2.2 Bisherige Arbeiten zu einer Synthese von Salarin C	48
4. Ziele der Arbeit.....	50
III. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	51
1. Synthesepanung	51
1.1 Aufbau der Tetraol-Teilstruktur.....	53
1.1.1 Addition von Acetyliden an chirale Aldehyde.....	53
1.1.2 Mosher-Analyse des neu gebildeten stereogenen Zentrums	57
1.1.3 Hydrierung zum Alken und Aufbau des PMB-Ethers	60
1.1.4 Entschützung des als Butan-2,3-diacetal geschützten Diols.....	61
1.1.5 Versuche zum direkten Aufbau der Tetraol-Teilstruktur mit TBDPS-Ether.....	63
1.1.6 Aufbau des orthogonal geschützten Tetraols.....	64
1.2 Aufbau der Methylpentinol-Teilstruktur	65
1.3 Aufbau der Oxazol-Teilstruktur	67
1.3.1 Halogen-Dance-Reaktion zu dreifach substituierten Oxazolen.....	68
1.4 Aufbau der Methylpenta-2,4-dienoat-Teilstruktur	71
1.5 Aufbau der Osthälfte	72
1.6 Aufbau der Westhälfte	75
1.7 Verknüpfung der Fragmente	77
1.7.1 Kupplung von Sulfanyloxazolen mit Organozinkspezies.....	77
1.7.2 Aktivierung der Sulfanylfunktion	78
1.7.3 Phenylsulfonyloxazol als mögliche Alternative.....	80
1.7.4 Kupplung des Sulfonyloxazols mit der Westhälfte	82

2. Anpassung der Syntheseroute	83
2.1 Kupplung von <i>n</i> -Butylsulfonyloxazol mit Iodalkenen	83
2.2 Aufbau der Methyldienoat-Struktur.....	84
2.3 Verknüpfung der Bausteine zum Ringschlussvorläufer	88
2.3.1 Desilylierung zum primären Alkohol.....	88
2.3.2 Julia-Kocięński-Olefinierung zum Aufbau des Ringschlussvorläufers.....	89
3. Anpassung der Syntheseroute	90
3.1 Modellverbindung	90
3.1.1 Aufbau der Carbonsäure.....	90
3.1.2. Veresterung und Ringschluss zum Makrozyklus.....	92
3.2 Synthese des substituierten Makrozyklus	96
3.2.1 Aufbau des sekundären Alkohols.....	96
3.2.2 Veresterung mit dem sekundären Alkohol.....	97
3.2.3 Ringschluss zum Makrozyklus	103
3.2.4 Analytik, Vergleich der NMR-Daten und Konformationsanalyse	106
4. Untersuchungen zur Umwandlung von Salarin C in Salarin A	110
5. Ausblick.....	115
IV. EXPERIMENTELLER TEIL.....	117
1. Analytik, Geräte, Reagenzien und Arbeitsmethoden.....	117
2. Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.1.1	121
3. Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.1.2	137
4. Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.1.3	139
5. Arbeitsanweisungen zu Kapitel III.1.5	144
6. Arbeitsanweisungen zu Kapitel III.1.6	148
7. Arbeitsanweisungen zu Kapitel III.1.7	154
8. Arbeitsanweisungen zu Kapitel III.2	169
9. Arbeitsanweisungen zu Kapitel III.3.1	180
10. Arbeitsanweisungen zu Kapitel III.3.2	187
11. Arbeitsanweisungen zu Kapitel III.4	196
V. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	200
VI. LEBENSLAUF.....	204

I. Zusammenfassung

Die Salarine A – J aus dem Meeresschwamm *Fascaplysinopsis* sp. bilden eine einzigartige Familie von 17-gliedrigen Makrolaktonen, von denen die meisten eine dreifach substituierte Oxazoleinheit oder eine Trisacylaminfunktion aufweisen, welche in den Makrozyklus integriert ist. Ihre genaue Herkunft ist nicht exakt bekannt. Es wird angenommen, dass sie von in Symbiose lebenden Mikroorganismen produziert werden. Salarin C (**103**, Abb. 1) zeigt vielversprechende zytotoxische Eigenschaften gegen menschliche Leukämiezelllinien, unter anderem durch Einleiten von Apoptose und Schädigung der DNS.

Da zudem bisher keins der Salarine synthetisiert wurde, sollte ein synthetischer Zugang zu den Naturstoffen entwickelt werden. In dieser Arbeit wird die Synthese von zwei Makrozyklen, **231** und **243**, welche vom Salarin C-Makrozyklus abgeleitet sind, vorgestellt. Es konnte durch Oxidation von **243** mit Singulett-Sauerstoff auch ein Zugang zum Makrozyklus **265**, der dem des Naturstoffs Salarin A entspricht, geschaffen werden.

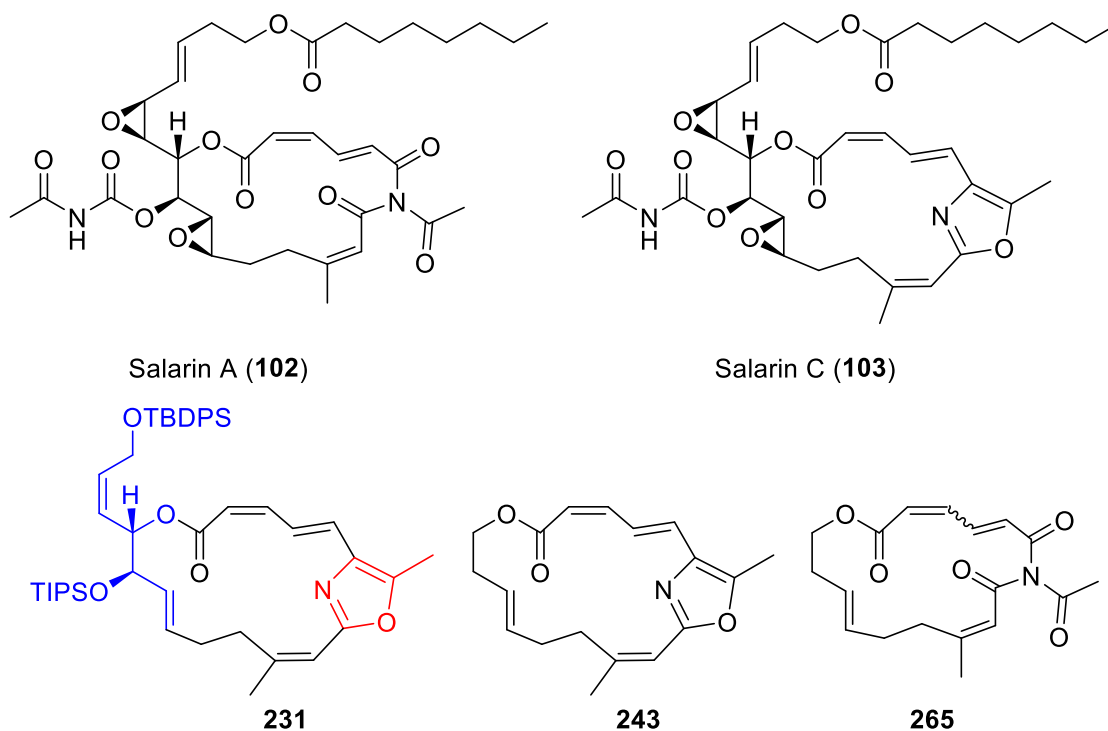
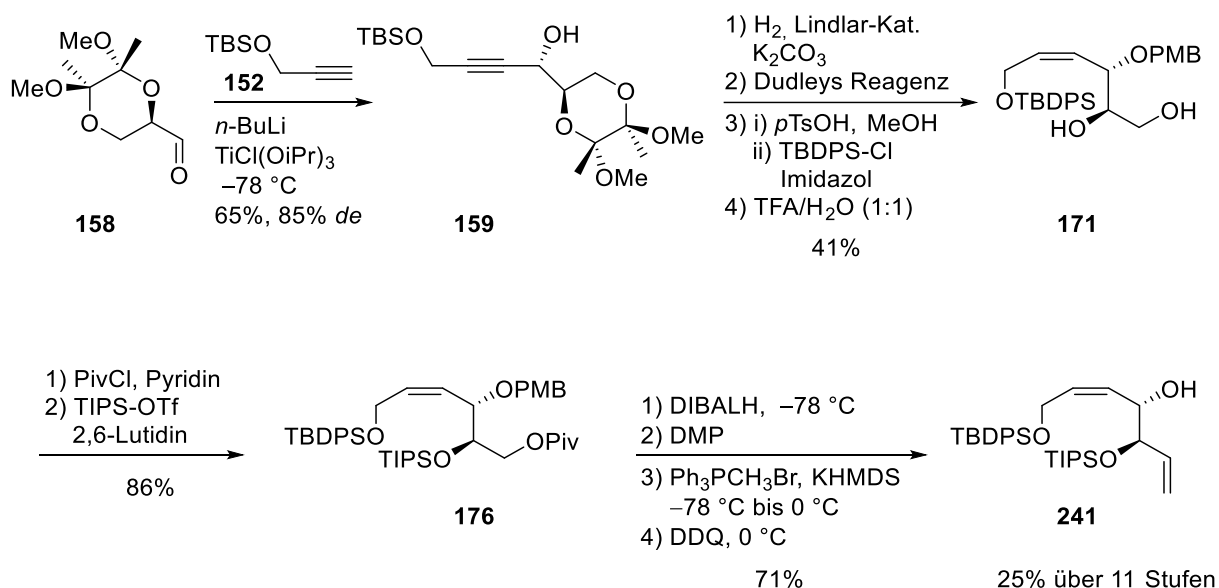


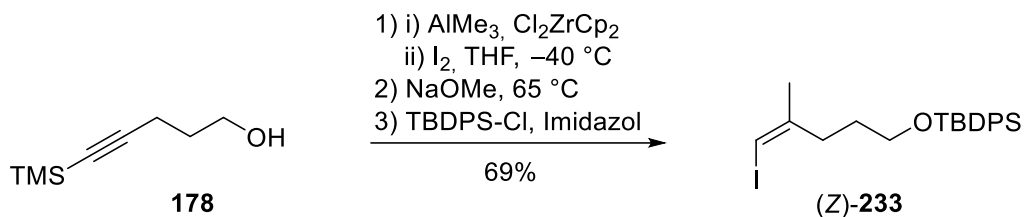
Abbildung 1. Strukturen der Salarine A (**102**) und C (**102**) sowie der synthetisierten Makrozyklen **231**, **243** und **265**.

Der Aufbau erfolgte modular, und der Makrozyklus wurde in mehrere Bausteine aufgeteilt. Diese sind der in blau dargestellte sekundäre Alkohol, welcher alle stereogenen Zentren aufweist, die methylysubstituierte Alkeneinheit und die Oxazol-Teilstruktur (Abbildung 1). Der ungesättigte Ester wurde im Verlauf der Synthese ausgehend vom Oxazolsystem aufgebaut.



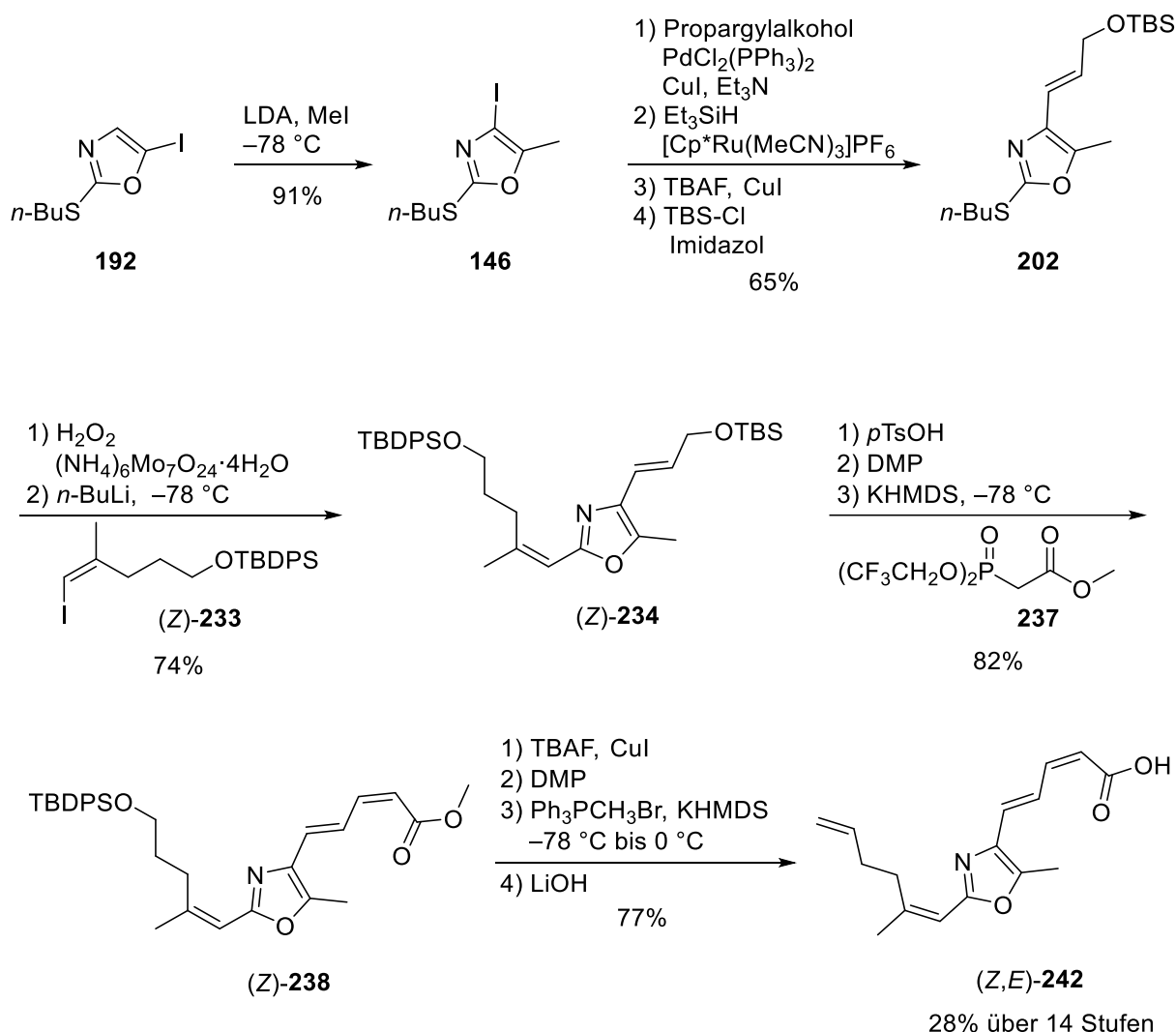
Schema 1. Stereoselektive Synthese des Bausteins **241** in elf Stufen ausgehend vom Glyceraldehyd-Derivat **158** mittels Kupplung mit TBS-geschütztem Propargylalkohol **152**, (*Z*)-selektiver Hydrierung, Einführung des PMB-Ethers, Umwandlung zum orthogonal geschütztem Tetraol **176**, Ausbildung des terminalen Alkens und Entschützung zum sekundären Alkohol **241**.

Die stereoselektive Synthese des Alkohols **241** erfolgte ausgehend von als Butan-2,3-diacetal geschütztem Glyceraldehyd **158**. Dieser wurde in einer titanvermittelten Addition des Lithiumacetylids stereoselektiv in den Propargylalkohol **159** überführt (85% *de*, Schema 1). Das unerwünschte Stereoisomer wurde während der weiteren Synthese chromatographisch abgetrennt. Lindlar-Hydrierung, Überführen des sekundären Alkohols in einen *p*-Methoxybenzylether und Umwandlung des *tert*-Butyldimethylsilylethers in den gegenüber Säuren resistenteren *tert*-Butyldiphenylsilylether, gefolgt von Spaltung des Butan-2,3-diacetals unter sauren Bedingungen (TFA), ergaben das Diol **171**. Nach selektiver Überführung in einen primären Pivalinsäureester und Ausbildung eines Triisopropylsilylethers wurde das orthogonal geschützte Tetraol **176** erhalten. Dieses konnte in vier Stufen (Reduktion zum primären Alkohol (DIBALH), Oxidation zum Aldehyd (DMP), Wittig Reaktion zum terminalen Alkin und Spaltung des *p*-Methoxybenzylethers) in den Baustein **241** überführt werden. Ausgehend von Aldehyd **158** wurde der sekundäre Alkohol **241** in elf Stufen und einer Gesamtausbeute von 25% erhalten.



Schema 2. Darstellung von Iodalken **(Z)-233** mittels zirkoniumkatalysierter Carboaluminierung.

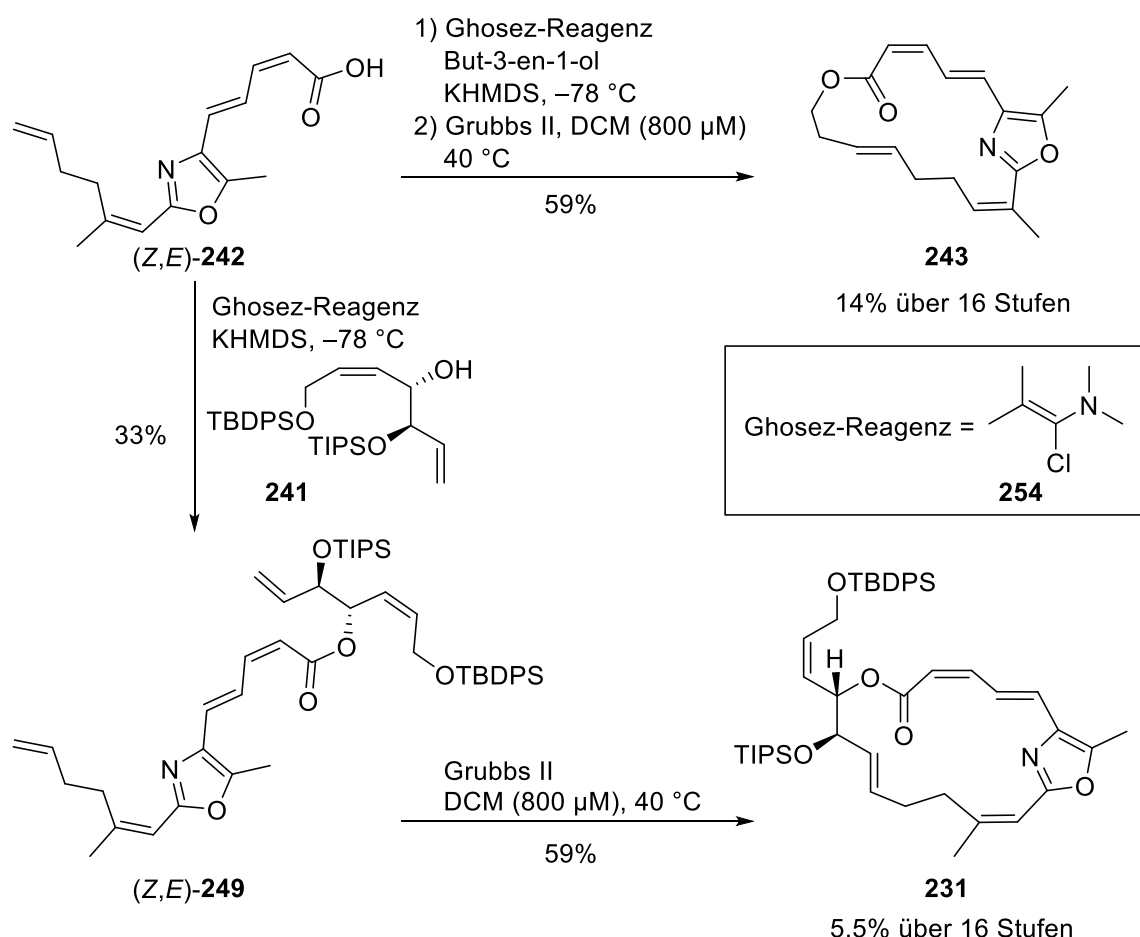
Die methylosubstituierte Alken-Einheit wurde als Vinyljodid **(Z)-233** eingebaut. Dieses wurde nach Negishi^[153] in drei Stufen, unter anderem einer zirkoniumkatalysierten Carboaluminierung, aus dem TMS-geschützten Pentinol **178** hergestellt und in 69% Ausbeute erhalten (Schema 2).



Schema 3. Synthese von Carbonsäure **(Z,E)-242** über 14 Stufen ausgehend von Iodoxazol **192** mittels Halogen-Dance-Reaktion, Kupplung mit Iodalken **(Z)-233** und Aufbau des Diensystems mit einer Still-Gennari-Olefinierung.

Die Oxazoleinheit wurde zunächst als 2-(*n*-Butylsulfanyl)oxazol funktionalisiert. Halogenierung von 2-(Butylsulfanyl)oxazol ergab 5-Iodoxazol **192**, welches in einer Halogen-Dance-Reaktion in das dreifach substituierte Oxazol **146** überführt wurde (Schema 3). In 4-Position erfolgte eine C-C-Kupplung mittels Sonogashira-Reaktion, gefolgt von Hydrosilylierung und Überführen des primären Alkohols in den Silylether **202**. Nach Aktivierung von **202** als Sulfon konnte das Iodalkan (Z)-**233** durch nukleophile Substitution in 2-Position eingeführt werden und es wurde Oxazol (Z)-**234** erhalten. Der Aufbau des ungesättigten Esters (Z)-**238** erfolgte in drei weiteren Stufen (Entschützung, Oxidation und Still-Gennari-Olefinierung mit **237**).

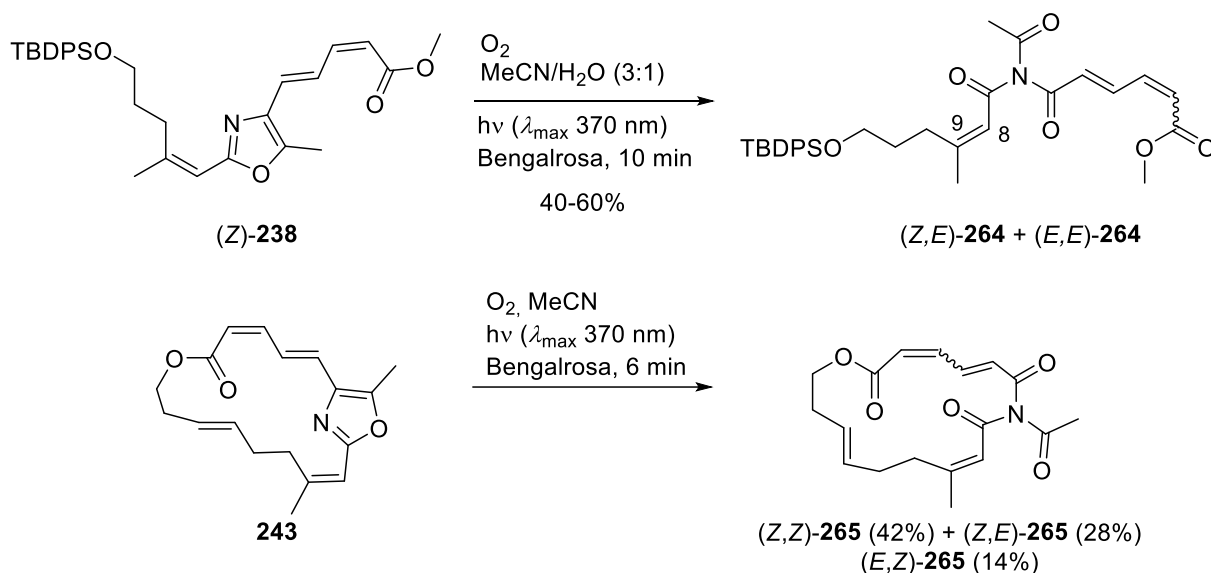
Spalten des *tert*-Butyldiphenylsilylethers (TBAF, CuI), Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd (DMP) und Ausbildung des terminalen Alkens mittels Wittig Reaktion ergaben nach Verseifung des Methylesters die Carbonsäure (Z,E)-**242**. Diese konnte ausgehend von 2-Butansulfanyl-5-iodoxazol (**192**) in 14 Stufen und in einer Gesamtausbeute von 28% erhalten werden.



Schema 4. Aufbau der Makrozyklen **243** und **231** durch Umwandlung der Carbonsäure (Z,E)-**242** in das Säurechlorid mit dem Ghosez-Reagent **254** und Ringschlussmetathese mit dem Grubbs II-Katalysator.

Die Carbonsäure (*Z,E*)-**242** konnte in den vereinfachten Makrozyklus **243**, durch Veresterung mit But-3-en-1-ol und Ringschlussmetathese mit dem Grubbs II-Katalysator, übergeführt werden (Schema 4). So konnte in 16 linearen Stufen der Modellzyklus **243** in 16% Gesamtausbeute erhalten werden. Die Veresterung der Carbonsäure (*Z,E*)-**242** mit dem Alkoholbaustein **241** gestaltete sich komplizierter. Während Steglich-Bedingungen kein Produkt ergaben, wurde unter Shiina-Bedingungen eine fast vollständige Isomerisierung des (*Z,E*)-Diensystems zum (*E,E*)-Dien beobachtet.

Ester (*Z,E*)-**249** wurde in 33% Ausbeute erhalten, wenn die Carbonsäure (*Z,E*)-**242** zunächst mit dem Ghosez-Reagenz **254** in das entsprechende Säurechlorid überführt und dann mit dem deprotonierten Alkohol **241** umgesetzt wurde. Die Ringschlussmetathese, erneut mit dem Grubbs II-Katalysator, verlief ohne Probleme zum Makrozyklus **231**. Das Kohlenstoffgerüst des Makrozyklus von Salarin C konnte somit in 16 linearen Stufen und insgesamt in 5.5% Ausbeute erhalten werden.



Schema 5. Oxidation von Oxazolinheiten mit Singulett-Sauerstoff.

Kashman et al. entdeckten, dass bei Lagerung an Luft und Licht der Oxazolring aus Salarin C (**103**) oxidativ zu einem Trisacylamin geöffnet wird und somit Salarin A (**102**) gebildet wird.^[90] Zu diesem Verhalten werden in dieser Arbeit Untersuchungen vorgestellt (Schema 5). Die trisubstituierte Oxazolinheit wurde zunächst durch das Bisalkenyloxazol (*Z*)-**238** als Modell simuliert, welches mit Singulett-Sauerstoff zur Reaktion gebracht wurde. Bei diesen Reaktionen wurde selektiv der Oxazolring zum Trisacylamin geöffnet. Da Singulett-Sauerstoff mittels Bestrahlung generiert wurde, ist es parallel zu einer photoinduzierten Isomerisierung des (*Z,E*)-Diensystems gekommen, und es wurden die Trisacylamine (*Z,E*)-**264** und (*E,E*)-**264** zu gleichen Teilen erhalten.

Der Makrozyklus **243** wurde ebenfalls mit photochemisch generiertem Singulett-Sauerstoff umgesetzt. Wieder wurde selektiv das Oxazol mit Sauerstoff zum Trisacylamin geöffnet. In diesem Fall wurde ebenfalls eine Isomerisierung des $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Esters beobachtet. Es wurden die makrozyklischen Trisacylamine (*Z,Z*)-**265**, (*Z,E*)-**265** und (*E,Z*)-**265** gebildet. Somit gelang die erste Wasserman-artige Umlagerung eines in einen Makrozyklus eingebetteten Oxazols zu Trisacylaminen.

Verbindung (*Z,E*)-**265** entspricht dem makrozyklischen Kohlenstoffgerüst von Salarin A (**102**), sodass die hier vorgestellte Synthese einen Zugang zu den beiden Naturstoffen **102** und **103** eröffnen könnte.

II. Allgemeiner Teil

1. Einleitung

Naturstoffe waren schon immer von großer Bedeutung für die Entwicklung neuer Medikamente. Bereits die traditionelle chinesische und auch japanische Medizin verwendeten verschiedenste Mixturen aus Naturprodukten. Wer damit begann, das Meer und die dort produzierten Naturstoffe als Quelle für Wirkstoffe zu nutzen, ist nicht bekannt. Fischer aus Südostasien nutzen z. B. den Plattwurm *Lumbrineris brevicirra* seit Jahrhunderten zum Fischen. Denn dieser betäubt die Fische in seiner Umgebung und die Fänge können einfach eingesammelt werden.^[1] Den Japanern waren auch die anti-Insektiziden Eigenschaften des Wurms bekannt, da karnivore Insekten starben, wenn sie den Plattwurm attackierten. Im Jahr 1934 wurde schließlich von Nitta die aktive Verbindung isoliert und diese 1962 von Okaichi und Hashimoto aufgeklärt. Die Totalsynthese von Hagiwara bestätigte die Struktur.^[2] Der Plattwurm produzierte den Naturstoff Nereistoxin (**1**, Abbildung 2).

Einer der ersten Naturstoffe, der in Reinform isoliert wurde, war Morphin, welches aus Opium bereits im Jahr 1804 gewonnen wurde.^[3] Die Mehrheit der aus Naturstoffen abgeleiteten Medikamente stammt aus nicht-marinen Quellen, wie Pflanzen, Pilzen oder Mikroorganismen.^[4] Jedoch spielen marine Naturstoffe eine wichtige Rolle bei der Suche nach neuen biologisch aktiven Substanzen. Denn immerhin bedecken die Ozeane mehr als 70% der Erdoberfläche und bilden bis zu 95% der Biosphäre.^[5] Mehr als eine Millionen mariner Spezies und geschätzt eine Milliarde unterschiedlicher Arten von marinen Mikroben leben dort.^[6] Von den 35 tierischen Phyla die taxonomisch identifiziert wurden, kommen 34 in mariner Umgebung vor. Die Hälfte davon wird nur dort beobachtet und acht von ihnen leben rein aquatisch.^[1,5]

[1] D. J. Newman, G. M. Cragg, *Planta Med.* **2016**, *82*, 775-789.

[2] H. Hagiwara, M. Numata, K. Konishi, Y. Oka, *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *1*, 253-260.

[3] E. Patridge, P. Gareiss, M. S. Kinch, D. Hoyer, *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 204-207.

[4] a) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629-661; b) D. Camp, A. Garavelas, M. Campitelli, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1370-1382.

[5] a) J. M. Arrieta, S. Arnaud-Haond, C. M. Duarte, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 18318-18324; b) K.-H. Altmann, *Chimia* **2017**, *71*, 646-652.

[6] Y. M. Vaske, P. Crews, *Bioactive Compounds from Marine Foods: Plant and Animal Sources*, 1. Aufl., Wiley, Chichester, **2014**, S. 1.

Diese Vielfalt spiegelt sich auch in der strukturellen Diversität der Sekundärmetaboliten wieder.^[7] Denn die harschen Bedingungen im Meer führten zur Bildung einer großen Vielfalt an Molekülen mit einzigartigen Strukturen und ausgeprägter Bioaktivität.^[8] Es wird behauptet, dass marine Naturstoffe häufiger signifikante Bioaktivität aufweisen als terrestrische Naturstoffe.^[7,9] Die Mehrheit der marinen Naturstoffe mit vielversprechender Bioaktivität wurde aus wirbellosen Tieren isoliert (75% zw. 1985 und 2012).^[10] Ein Großteil stammte dabei aus sessilen Organismen wie Schwämmen und Korallen. Diese Organismen besitzen oft nicht die Möglichkeit, sich physisch gegen Fressfeinde oder dem Überwachsen durch andere Organismen zu schützen.^[11] Deshalb entwickelten sie im Laufe der Evolution chemische Abwehrmechanismen.^[12,13] Die Abwehrsubstanzen werden häufig nicht vom Organismus selbst, sondern mit diesem in Symbiose befindlichen Mikroorganismen gebildet. Bis zu 35% der Biomasse von Schwämmen bilden Bakterien.^[14] Mehr als die Hälfte aller biologisch aktiven marinen Naturstoffe weisen zytotoxische oder wachstumshemmende Aktivitäten auf.^[10]

Bis Ende 2016 wurden insgesamt mehr als 28500 marine Naturstoffe isoliert.^[15] Allein im Jahr 2016 wurden 1277 neue Verbindungen identifiziert. Die Anzahl an neu entdeckten Verbindungen ist von 2015 (1340 neue marine Naturstoffe) auf 2016 leicht gesunken. Dennoch bieten die Ozeane, wenn man bedenkt, dass bisher lediglich 5% der Tiefsee halbwegs erforscht wurden, auch weiter eine vielversprechende Quelle neuer Verbindungen.^[1] Hinzu kommt, dass die Möglichkeiten zur Aufklärung von unbekannten Verbindungen immer besser werden. Die spektroskopischen Methoden erlauben mittlerweile Analysen von Spuren. Aus dem Meeresschwamm *Smenospongia conulosa* wurden weniger als 45 µg des Thiazolamids Conulothiazol A (**2**, Abbildung 2) isoliert. Es wurden 4 µg Substanz für eine Ozonolyse und Hydrolyse der Verbindungen verwendet und so die Thiazolamid-Struktur aufgeklärt.^[16] Auf biologische Studien musste allerdings wegen der geringen Substanzmenge verzichtet werden.

-
- [7] C. R. Pye, M. J. Bertin, R. S. Lokeya, W. H. Gerwick, R. G. Linington, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2017**, *114*, 5601-5606.
- [8] G. Romano, M. Costantini, C. Sansone, C. Lauritano, N. Ruocco, A. Ianora, *Mar. Environ. Res.* **2017**, *128*, 58-69.
- [9] R. Montaser, H. Luesch, *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1475-1489.
- [10] Y. Hu, J. Chen, G. Hu, J. Yu, X. Zhu, Y. Lin, S. Chen, J. Yuan, *Mar. Drug.* **2015**, *13*, 202-221.
- [11] J. Coll, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 613-631.
- [12] D. Kelman, Y. Kashman, R. T. Hill, E. Rosenberg, Y. Loya, *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 1113-1121.
- [13] F. Flam, *Science* **1994**, *266*, 1324-1325.
- [14] U. Hentschel, J. Piel, S. M. Degnan, M. W. Taylor, *Nat. Rev. Microbiol.* **2012**, *10*, 641-654.
- [15] J. W. Blunt, A. R. Carroll, B. R. Copp, R. A. Davis, R. A. Keyzers, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 8-53.
- [16] G. Esposito, G. Della Sala, R. Teta, A. Caso, M.-L. Bourguet-Kondracki, J. R. Pawlik, A. Mangoni, V. Costantino, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2871-2875.

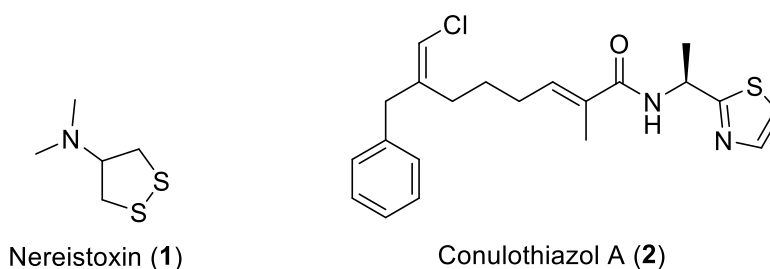


Abbildung 2. Nereistoxin (1) und Conulothiazol A (2).

Die zum Teil geringen Substanzmengen und die Schwierigkeit Nachschub des Naturstoffs durch Isolierung zu gewinnen (ökologisch und ökonomisch), sind ein großes Hindernis bei der Erforschung des biomedizinischen Nutzens der marinen Naturstoffe. Auch wenn marine Bakterien zum Teil kultiviert werden konnten,^[9] ist die Zucht von z. B. Schwämmen sehr schwer zu realisieren.^[13] Diese eingeschränkte Verfügbarkeit macht einen synthetischen Zugang zu den Naturstoffen notwendig, um die Strukturen zu verifizieren und die biologischen Aktivitäten zu untersuchen.^[17] Die Totalsynthese bietet zudem die Möglichkeit, analoge Strukturen zu entwickeln und zu untersuchen, die nicht direkt aus dem Naturstoff durch Derivatisierung gewonnen werden können.^[9] So können Struktur-Wirkungs-Beziehungen umfassend erforscht werden.

Derzeit sind sieben marine Naturstoffe von der FDA (Food and Drug Administration, USA) und der EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) als Medikamente zugelassen (Abbildung 3).^[18] Die beiden Nukleoside Cytarabin (3, Cytosar-U®, 1969) und Vidarabin (4, Vira-A®, 1979) waren die ersten von marinen Naturstoffen abgeleiteten Medikamente. Das erste wird immer noch als Krebsmedikament gegen Leukämie eingesetzt, während die antivirale Verbindung 4 sowohl in den USA als auch in Europa nicht mehr verwendet wird. Im Jahr 2004 wurde das Schmerzmittel Ziconotid (Prialt®) in den USA zugelassen. Es ist ein peptidischer Naturstoff aus 25 Aminosäuren der aus dem Gift der Kegelschnecke gewonnen wurde, das Medikament wird jedoch komplett synthetisch hergestellt.^[19] In diesem Jahr wurde ebenfalls ein Omega-3-fettsäureethylester als Lovaza® zugelassen. Dieser hilft bei der Fettstoffwechselstörung Hypertriglyceridämie.^[20] Das Krebsmedikament Trabectedin (6, Yondelis®, 2007 und 2015) wurde zunächst für die Behandlung von Weichteilsarkomen und Eierstockkrebs eingesetzt, später wurde es auch zur Bekämpfung von Leiomyosarkomen und Metastasen bildenden Liposarkomen zugelassen.

[17] I. Paterson, E. A. Anderson, *Science* **2005**, 310, 451-453.

[18] <http://marinepharmacology.midwestern.edu/> am 22.11.2018

[19] B. M. Olivera, W. R. Gray, R. Zeikus, J. M. McIntosh, J. Varrga, J. Rivier, V. De Santos, L. J. Cruz, *Science* **1985**, 230, 1338-1343.

[20] A. M. S. Mayer, K. B. Glaser, C. Cuevas, R. S. Jacobs, W. Kem, R. D. Little, J. M. McIntosh, D. J. Newman, B. C. Potts, D. E. Shuster, *Trends Pharmacol. Sci.* **2010**, 31, 255-265.

Es wurde ursprünglich aus dem Manteltier *Ecteinascidia turbinata* isoliert, wird aber wegen der geringen Verfügbarkeit semi-synthetisch hergestellt. Zunächst wird Cyanosafrafin B (5) aus der Fermentation des Bakteriums *Pseudomonas fluorescens* gewonnen, welches in 23 Stufen in Trabectedin überführt werden kann.^[21]

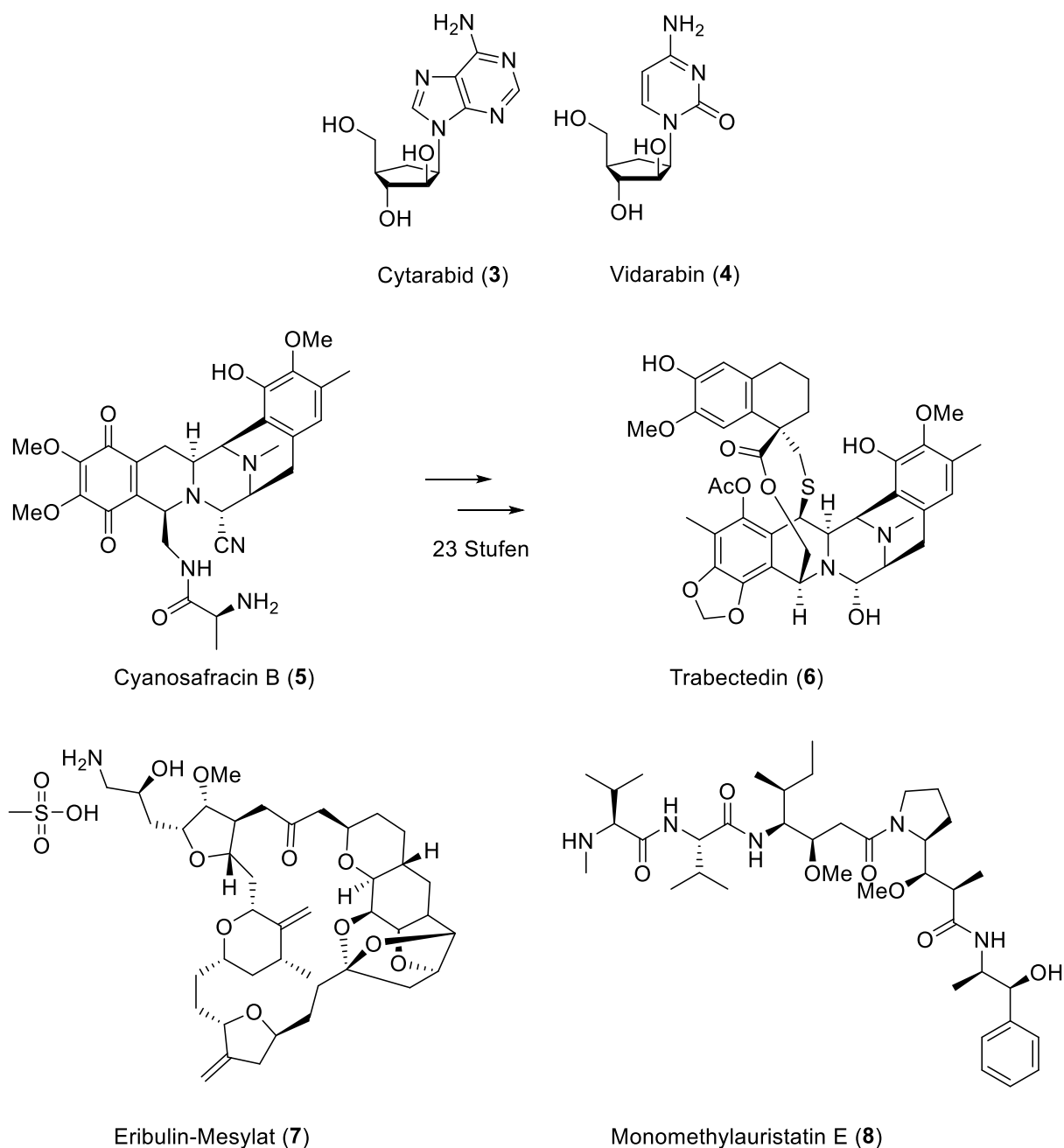


Abbildung 3. Strukturen der von marinen Naturstoffen abgeleiteten und als Medikamente zugelassenen Wirkstoffe.

[21] a) C. Cuevas, A. Francesch, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 322-337; b) E. J. Corey, D. Y. Gin, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9202-9203.

Das Krebsmedikament Eribulin-Mesylat (**7**, Halaven®, 2010) ist ein vollständig synthetisiertes Derivat des marinen Naturstoffs Halichondrin B.^[22] Es wird in 35 linearen und insgesamt 62 Stufen in industriellem Maßstab hergestellt.^[23] Brentuximab Vedotin (Adcetris®, 2011) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (Antibody-Drug-Conjugate, ADC) welches aus dem monoklonalen Antikörper cAC10, einem Linker und Monomethylauristatin E (**8**) besteht.^[24] Letzteres ist ein vom marinen Naturstoff Dolastatin 10 abgeleitetes synthetisches Analogon.^[25] Das Medikament ist seit 2011 in den USA und 2015 in der EU zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms und des systemisch anaplastisch-großzelligen Lymphoms zugelassen.

Es befinden sich im Oktober 2018 noch 25 von marinen Naturstoffen abgeleitete Verbindungen in den klinischen Phasen I bis III (6 in Phase III, 10 in Phase II und 9 in Phase I).^[18]

[22] a) P. Koliou, V. Karavasilis, M. Theochari, S. M. Pollack, R. L. Jones, K. Thway, *Cancer Manag. Res.* **2018**, *10*, 207-216; b) T. Mahaddalkar, M. Lopus, *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, *17*, 2559-2568.

[23] H. Ledford, *Nature* **2010**, *468*, 608-609.

[24] a) W. D. Hedrich, T. E. Fandy, H. M. Ashour, H. Wang, H. E. Hassan, *Clin. Pharmacokinet.* **2018**, *57*, 687-703; b) P. D. Senter, E. L. Sievers, *Nat. Biotechnol.* **2012**, *30*, 631-637.

[25] G. R. Pettit, J. K. Srirangam, J. Barkoczy, M. D. Williams, M. R. Boyd, M. E. Hamel, R. K. Pettit, F. Hogan, R. Bai, J.-C. Chapuis, S. C. McAllister, J. M. Schmidt, *Anti-Cancer Drug Des.* **1998**, *13*, 243-277.

Die Polyketidsynthasen vom Typ I sind in Modulen aufgebaut, welche für die einzelnen Schritte der Kettenverlängerung verantwortlich sind. Innerhalb der Module sind Domänen für die individuelle Umwandlung der funktionellen Gruppen verantwortlich. Die Kerndomänen bilden die β -Ketoacyl-CoA-synthase (KS), die Acyltransferase (AT) und das Acylcarrierprotein (ACP), denn diese ermöglichen das Wachstum der Polyketidkette (Schema 6).^[30] Die Verlängerung der Polyketidkette startet damit, dass diese von der ACP-Domäne des vorherigen Moduls an den Cystein-Rest der KS-Domäne des aktuellen Moduls übertragen wird. Dieser Schritt wird durch die KS-Domäne katalysiert. Verlängert wird die Kette um einen an das Coenzym A gebundenen Malonylrest, der durch die AT-Domäne katalysiert, auf die ACP-Domäne des aktuellen Moduls geladen wird. Anschließend reagiert die an ACP-gebundene Malonylgruppe mit der Acylgruppe der KS-gebundenen Polyketidkette in einer Kondensationsreaktion unter Freisetzung von Kohlenstoffdioxid. Es entsteht ein ACP-gebundene verlängerte Polyketidkette und ein freier Cystein-Rest der KS-Domäne.^[31] Die Kondensationsreaktion bildet den Schlüsselschritt einer jeden PKS und sorgt für den Aufbau des Kohlenstoffgerüsts von polyketidischen Naturstoffen.

Die Polyketidkette kann durch weitere zusätzliche Domänen schrittweise modifiziert werden. Die β -Ketoreduktase-Domäne (KR) katalysiert die Reduktion einer β -Ketofunktion in eine β -Hydroxyfunktion.^[32] Die Dehydratase-Domäne (DH) übernimmt die Katalyse der Wasserabspaltung aus einem β -Hydroxyester zu einem α,β -ungesättigtem Alken. Die Enoylreduktase-Domäne (ER) katalysiert die Reduktion der Doppelbindung in eine C-C-Einfachbindung. Wurde die Polyketidkette vollständig verlängert und hat diese das letzte Modul der PKS passiert, katalysiert die Thioesterase-Domäne (TE) die Freisetzung der Polyketidkette durch Hydrolyse des Thioesters, wobei häufig die Verbindung zu einem Lakton zyklisiert wird. Nachdem das Grundgerüst des Polyketids mittels PKS aufgebaut wurde, werden viele Naturstoffe weiter durch Acylierung, Glykosylierung, Oxidation oder Reduktion modifiziert.^[33] Je nach Kombination der einzelnen Domänen können die strukturell unterschiedlichsten Polyketide gebildet werden.^[34]

[30] C. E. Salomon, N. A. Magarvey, D. H. Sherman, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 105-121.

[31] D. E. Cane, C. T. Walsh, *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 319-325.

[32] P. Caffrey, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 654-657.

[33] L. Katz, G. W. Ashley, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 499-527.

[34] C. T. Walsh, H. Chen, T. A. Keating, B. K. Hubbard, H. C. Losey, L. Luo, C. G. Marshall, D. A. Miller, H. M. Patel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 525-534.

Diese schrittweise Kettenverlängerung mit Acetyl-CoA und Malonyl-CoA ähnelt stark der Fettsäurebiosynthese. Diese wird ebenfalls durch große Multienzymkomplexe katalysiert, den Fettsäuresynthasen. Allerdings erfolgt bei der Biosynthese von Fettsäuren immer eine vollständige Reduktion zu einem gesättigten Kohlenwasserstoff. Das wird durch das Zusammenspiel der KR-, DH- und ER-Domänen erreicht. Diese Domänen kommen in allen Fettsäuresynthasen vor, während sie in PKSs nicht vorhanden sein müssen.^[35]

Die meisten Naturstoffe mit einer Oxazoleinheit wurden im Laufe der letzten drei Jahrzehnte isoliert. Die vielfältige biologische Aktivität der Verbindungen verspricht, dass weitere Untersuchungen zu diesen Naturstoffen unternommen werden.^[36] Ausgewählte makrozyklische Verbindungen, welche Oxazoleinheiten aufweisen, werden im Folgenden chronologisch nach ihrer Entdeckung vorgestellt.

[35] L. Katz, S. Donadio, *Annu. Rev. Microbiol.* **1993**, 47, 2465-2497.

[36] Knight, D. W. In *Heterocycles in Natural Product Synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, 403-458.

2.1.1 Die Ulapualide

Eine neuartige Gruppe von Polyketiden, die im Makrozyklus eingebettete Oxazolfunktionen aufwiesen, wurde 1986 von Roesener und Scheuer aus den Eiern des Nacktkiemers *Hexabranhus sanguineus* isoliert.^[37] Hierbei handelte es sich um die Ulapualide. Bisher sind die Ulapualide A – E (**9** – **13**, Abbildung 4) bekannt.

Strukturell typisch für die Ulapualide ist die Trisoxazoleinheit, welche sich in einem Makrozyklus befindet. Angeschlossen an den 25-gliedrigen Makrozyklus ist eine lange aliphatische Seitenkette aus substituierten Polyolen, die mit einer *N*-Formylenamin-Einheit endet. Insgesamt beinhalten sie 10 (Ulapualid A, **9**) bis 11 (Ulapualid B – E, **10** – **13**) Stereozentren.

Die Ulapualide weisen große Ähnlichkeit mit den später entdeckten Mycaloliden^[38], Kabiramiden^[39] und Halichondramiden auf.^[40] Untersuchungen zur biologischen Aktivität zeigten, dass Ulapualid A (**9**) sehr zytotoxisch ist, vermutlich, um das Ei des Nacktkiemers vor Fressfeinden zu schützen. Es wurde festgestellt, dass die aliphatische Kette irreversibel an G-Actin bindet und das Molekül das Protein Gelsolin nachahmt.^[41] Die starke Affinität ermöglichte es, eine Co-Kristallisation mit G-Actin durchzuführen. Somit konnte schließlich im Jahr 2004 die absolute Konfiguration von **9** mittels Röntgenstrukturanalyse des Co-Kristalls bestimmt werden.^[42,43]

[37] J. A. Roesener, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 846-847.

[38] N. Fusetani, K. Yasumuro, S. Matsunaga, K. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2809-2812.

[39] S. Matsunaga, N. Fusetani, K. Hashimoto, K. Koseki, M. Noma, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 847-849.

[40] a) S. Matsunaga, N. Fusetani, K. Hashimoto, K. Koseki, M. Noma, H. Noguchi, U. Sankawa, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1360-1363; b) M. R. Kernan, T. F. Molinski, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5014-5020.

[41] J. Tanaka, J. Choi, J. Bai, Y. Yan, V. A. Klenchin, I. Rayment, G. Marriott, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2003**, *100*, 13851-13856.

[42] V. A. Klenchin, J. Allingham, R. King, J. Tanaka, G. Marriott, I. Rayment, *Nat. Struct. Biol.* **2003**, *10*, 1058-1063.

[43] J. S. Allingham, J. Tanaka, G. Marriott, I. Rayment, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 597-599.

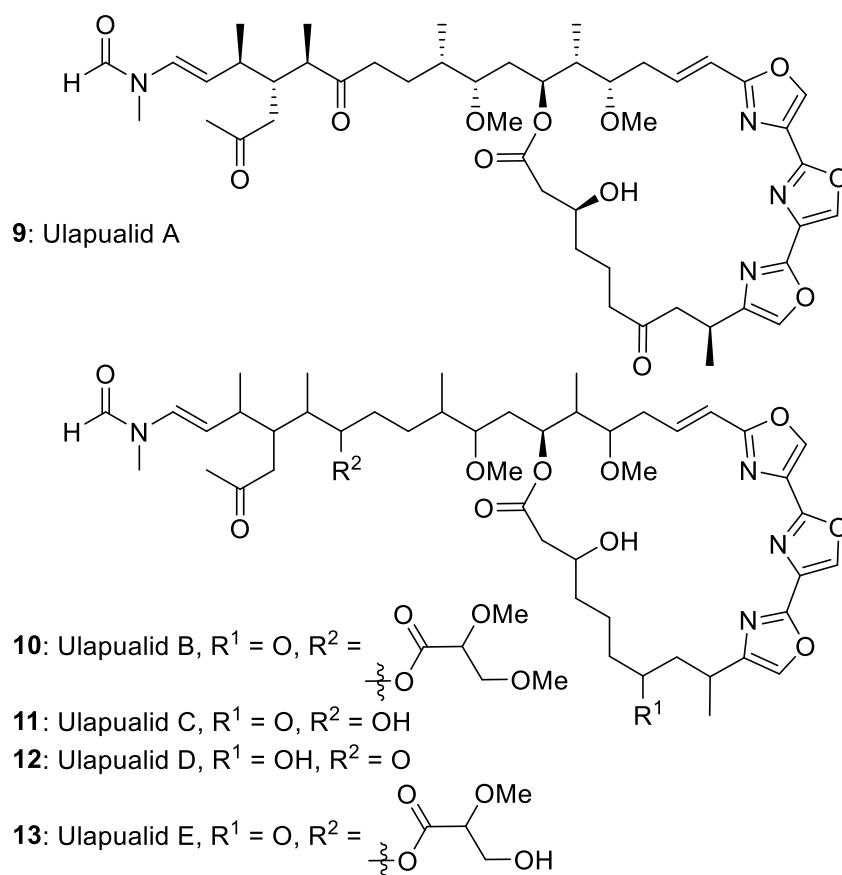


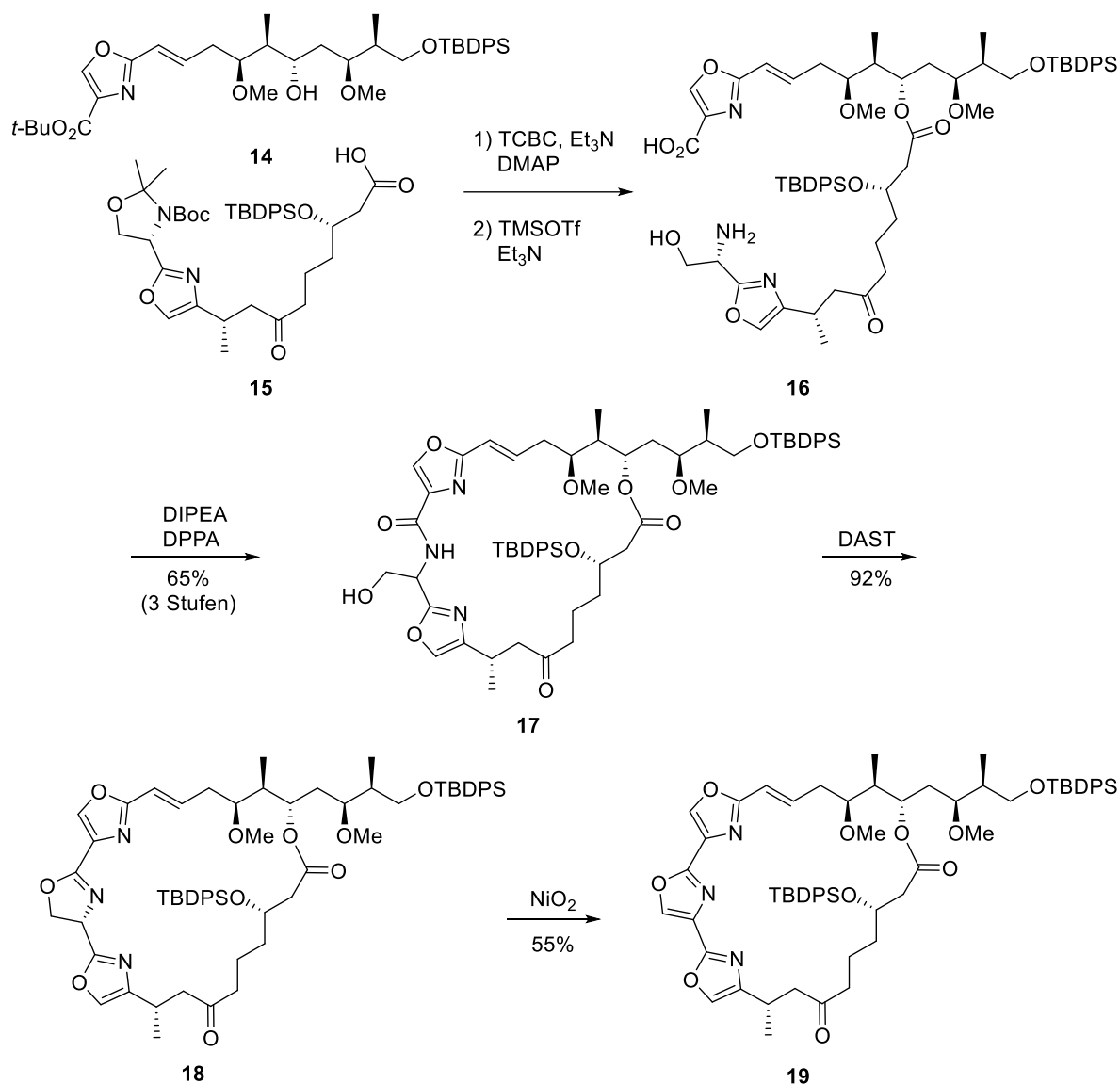
Abbildung 4. Strukturen der Ulapualide A bis E (**9 – 13**).

Aufgrund der komplexen molekularen Struktur und der hohen biologischen Aktivität wurden schon früh Versuche unternommen, eine Totalsynthese von Ulapualid A (**9**) zu entwickeln.

Ein Ansatz stammte von Pattenden et al. und wurde 1998 veröffentlicht, bevor die absolute Konfiguration des Naturstoffs bestimmt wurde. Basierend auf einer computerchemischen Untersuchung eines Kobalt(III)-Ulapualid A Chelats und durch Vergleich mit den ähnlich aufgebauten Scytophycinen^[44] postulierte man die Konfiguration der Stereozentren.^[45] Die spätere Bestimmung der absoluten Konfiguration von **9** ergab allerdings, dass Pattenden et al. ein Isomer hergestellt hatten.

[44] a) M. Ishibashi, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, C. Xu, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5300-5306; b) I. Paterson, C. Watson, K.-S. Yeung, P. A. Wallace, R. A. Ward, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 452-453.

[45] S. K. Chattopadhyay, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6095-6098.



Schema 7. Synthese von Pattenden et al. zum Aufbau der Trisoxazolfunktion und des Makrozyklus von Ulapualid A (**9**, TCBC = 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, TMSOTf = Trimethylsilyltrifluormethansulfonat, DIPEA = Diisopropylethylamin, DPPA = Diphenylphosphorylazid, DAST = Diethylamino-schwefeltrifluorid).^[46]

Im Jahr 2008 veröffentlichten Pattenden et al. eine zweite Totalsynthese von Ulapualid A (**9**), um die absolute Konfiguration des Naturstoffs zu erreichen.^[46] Diese Synthese basierte auf einem biomimetischem Ansatz zum Aufbau des Trisoxazolgerüsts, welches aus Serin-Vorläufern durch kaskadenartige Zyklodehydrierung zu Oxazolinen, gefolgt von Oxidation aufgebaut werden sollte. In der eigentlichen Synthese wurden allerdings zwei der drei Oxazoleinheit im Vorfeld fertig gestellt und die Bausteine **14** und **15** erhalten.

[46] G. Pattenden, N. J. Ashweek, C. A. G. Baker-Glenn, J. Kempson, G. M. Walker, J. G. K. Yee, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1478-1497.

Yamaguchi-Veresterung der beiden Verbindungen und Entschützung zum freien Aminoalkohol und der freien Carbonsäure ergaben den Ringschlussvorläufer **16** (Schema 7). Direkter Umsatz mit DPPA führte zur Makrolaktamisierung und dem Makrozyklus **17**. Mit DAST gelang der Ringschluss zum Oxazolin **18** mittels Zyklodehydrierung. Die Oxidation zum Oxazol gestaltete sich allerdings schwierig, denn sie gelang nicht mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) oder MnO₂. Der Einsatz von Nickel(IV)-oxid im 60-fachen Überschuss ermöglichte schließlich den Aufbau des Trisoxazols **19**, allerdings auch nach Wiedergewinnung des nicht reagierten Oxazolins in nur 55% Ausbeute.

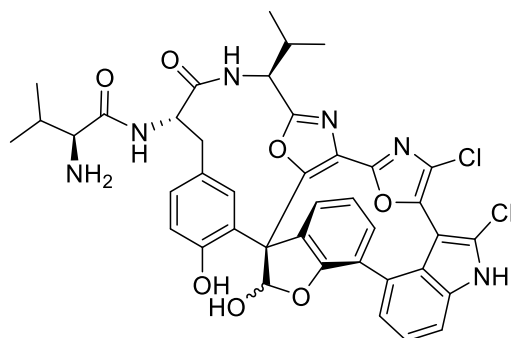
2.1.2 Die Diazonamide

Im Jahr 1991 berichteten Fenical und Clardy von einer weiteren Gruppe Oxazol-haltiger mariner Naturstoffe, den Diazonamiden (Abbildung 5). Diese wurden aus einem Extrakt der Seescheide *Diazona angulata* isoliert und wiesen vielversprechende biologische Aktivitäten auf.^[47] Die Struktur des Hauptisolats, Diazonamid B (**22**) wurde per Röntgenstrukturanalyse eines Derivats bestimmt und die ursprüngliche Struktur **20** von Diazonamid A hauptsächlich per Vergleich abgeleitet. Nach 10 Jahren gelang Harran et al. die erste Totalsynthese des vermeintlichen Diazonamid A, dessen Struktur sich als falsch herausstellte.^[48] Harran schlug eine alternative Struktur vor, welche besser zu einer möglichen Biosynthese aus vier Aminosäuren (Tyrosin, Valin und zweimal Tryptophan) passte. Nicolaou bestätigte diese neu vorgeschlagene Struktur mit der ersten Totalsynthese des Naturstoffs **21**.^[49] Diazonamid A (**21**) weist im Vergleich zu **20** eine Aminaleinheit und eine (S)- α -Hydroxyisovaleriansäure-Seitenkette auf.

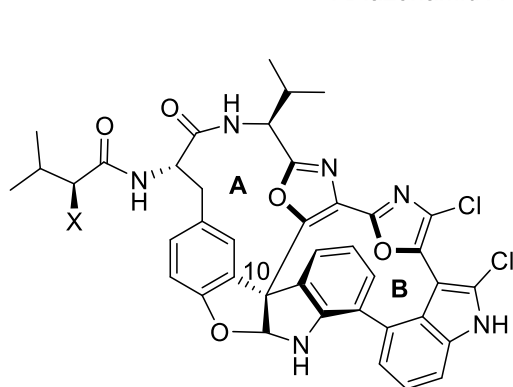
[47] N. Lindquist, W. Fenical, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2303-2304.

[48] a) J. Li, S. Jeong, L. Esser, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4901-4906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4765-4770; b) J. Li, A. W. G. Burgett, L. Esser, C. Amezcua, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4906-4909; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4770-4773.

[49] a) K. C. Nicolaou, M. Bella, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, S. C. Snyder, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3645-3699; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3495-3499.



20: Diazonamid A (ursprüngliche Struktur)



21: Diazonamid A: X = OH

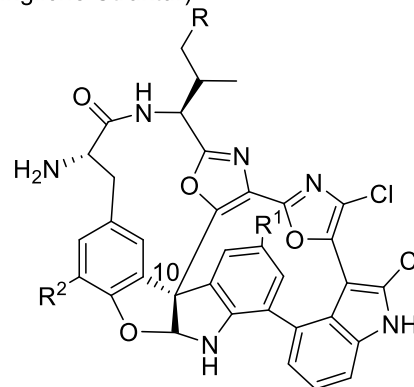
23: Diazonamid C: X = NH₂22: Diazonamid B: R = R¹ = H. R² = Br24: Diazonamid D: R = Me, R¹ = Cl, R² = H25: Diazonamid E: R = Me, R¹ = R² = H

Abbildung 5. Die Strukturen der Diazonamide.

Diazonamid A (**21**) wurde auf seine Bioaktivität hin weiter untersucht und es wurde festgestellt, dass es die Zellteilung während der Mitose verhindert. Es erreicht eine Wirksamkeit, die vergleichbar mit der von Medikamenten wie Paclitaxel ist.^[50] Es wurde auch gezeigt, dass der Naturstoff **21** nicht direkt an Tubulin bindet, wie viele andere Zytostatika.^[51]

Der antimitotische Effekt wird durch Wechselwirkung mit dem Enzym Ornithin δ -Aminotransferase verursacht, welches in den Mitochondrien vorkommt und den ersten Schritt des Abbaus von Ornithin im Harnstoffzyklus reguliert.^[52] Mittlerweile sind einige Diazonamidanaloga als antimitotische Wirkstoffe patentiert.^[53]

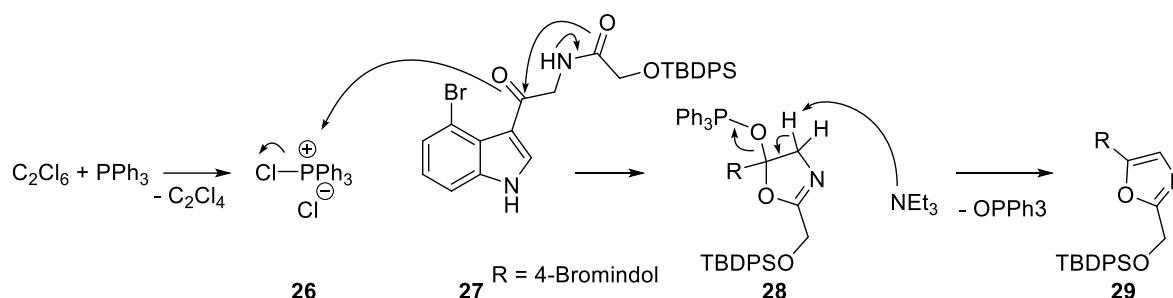
[50] Z. Cruz-Monserrate, H. C. Vervoort, R. L. Bai, D. J. Newman, S. B. Howell, G. Los, J. T. Mullaney, M. D. Williams, G. R. Pettit, W. Fenical, E. Hamel, *Mol. Pharmacol.* **2003**, *63*, 1273-1280.

[51] G. L. Wang, L. B. Shang, A. W. G. Burgett, P. G. Harran, X. D. Wang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 2068-2073.

[52] N. Seiler, *Curr. Drug Targets* **2000**, *1*, 119-153.

[53] Q. Wei, M. Zhou, X. Xu, C. Caldwell, S. Harran, L. Wang, US 08846734, **2014**.

Die zweite Totalsynthese von Diazonamid A (**21**) stammt ebenfalls von Nicolaou.^[54] Es wurde zunächst das an den Indolkern gebundene Oxazol nach einer Methode von Wipf aufgebaut (Schema 8).^[55]



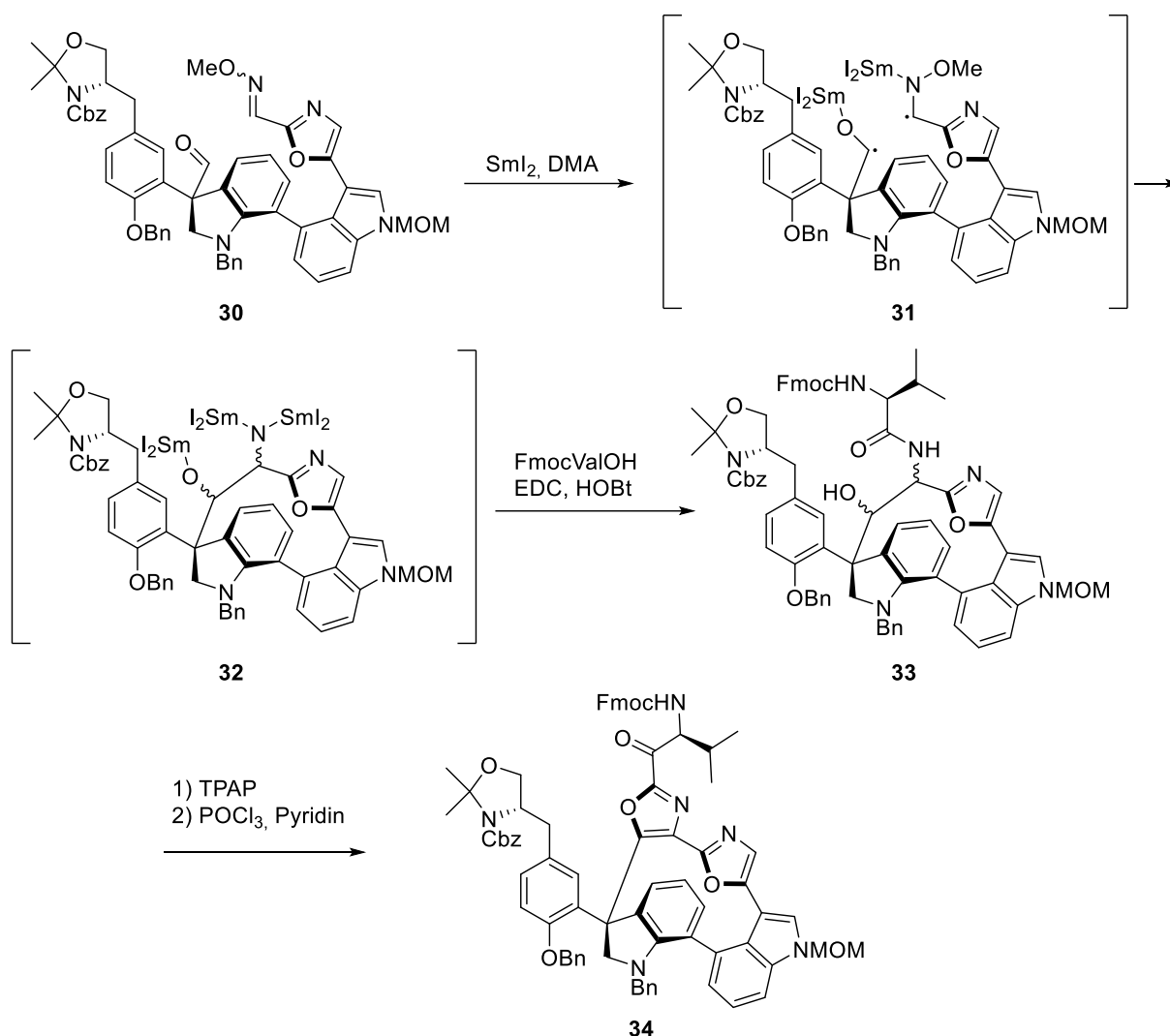
Schema 8. Oxazolsynthese nach Wipf.

Bei dieser modifizierten Robinson-Gabriel Synthese werden ausgehend von Aminosäurederivaten, in diesem Fall **27**, durch milde Zyklodehydrierung mit aktiviertem Triphenylphosphan zweifach substituierte Oxazole aufgebaut. Hexachlorethan und Triphenylphosphan ergeben das aktivierte Triphenylphosphan **26**, welches vom Carbonylsauerstoff in α -Position zum Indol aus Verbindung **27** nukleophil angegriffen wird. Es erfolgt ein Ringschluss zum Dihydrooxazol **28** und durch Reaktion mit Triethylamin, eine Eliminierung zum Oxazol **29** (Schema 8).

Vor dem Aufbau der zweiten Oxazoleinheit wurde zunächst der östliche Makrozyklus (A) durch eine Samariumdiodid vermittelte Ringschlussreaktion gebildet (Schema 9). Der Aldehyd und das Oxim aus **30** wurden in Anwesenheit von SmI_2 und Dimethylacetamid (DMA) in **31** überführt. Nach Zyklisierung und Spaltung der N-O Bindung wurde das Intermediat **32** erhalten. Dieses wurde mit einer direkt darauffolgenden Peptidkupplung abgefangen und in das Aminosäurederivat **33** überführt. Der Alkohol aus **33** wurde mit Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) zum Keton oxidiert und anschließend wurde das Oxazol **34** durch Pyridin gepufferte Zyklodehydrierung mit POCl_3 erhalten.

[54] a) K. C. Nicolaou, P. B. Rao, J. L. Hao, M. V. Reddy, G. Rassias, X. H. Huang, D. Y. K. Chen, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1795–1800; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1753–1758; b) K. C. Nicolaou, J. L. Hao, M. V. Reddy, P. B. Rao, G. Rassias, S. A. Snyder, X. H. Huang, D. Y. K. Chen, W. E. Brenzovich, N. Giuseppone, P. Giannakakou, A. O’Brate, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12897–12906.

[55] P. Wipf, C. P. Miller, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3604–3606.

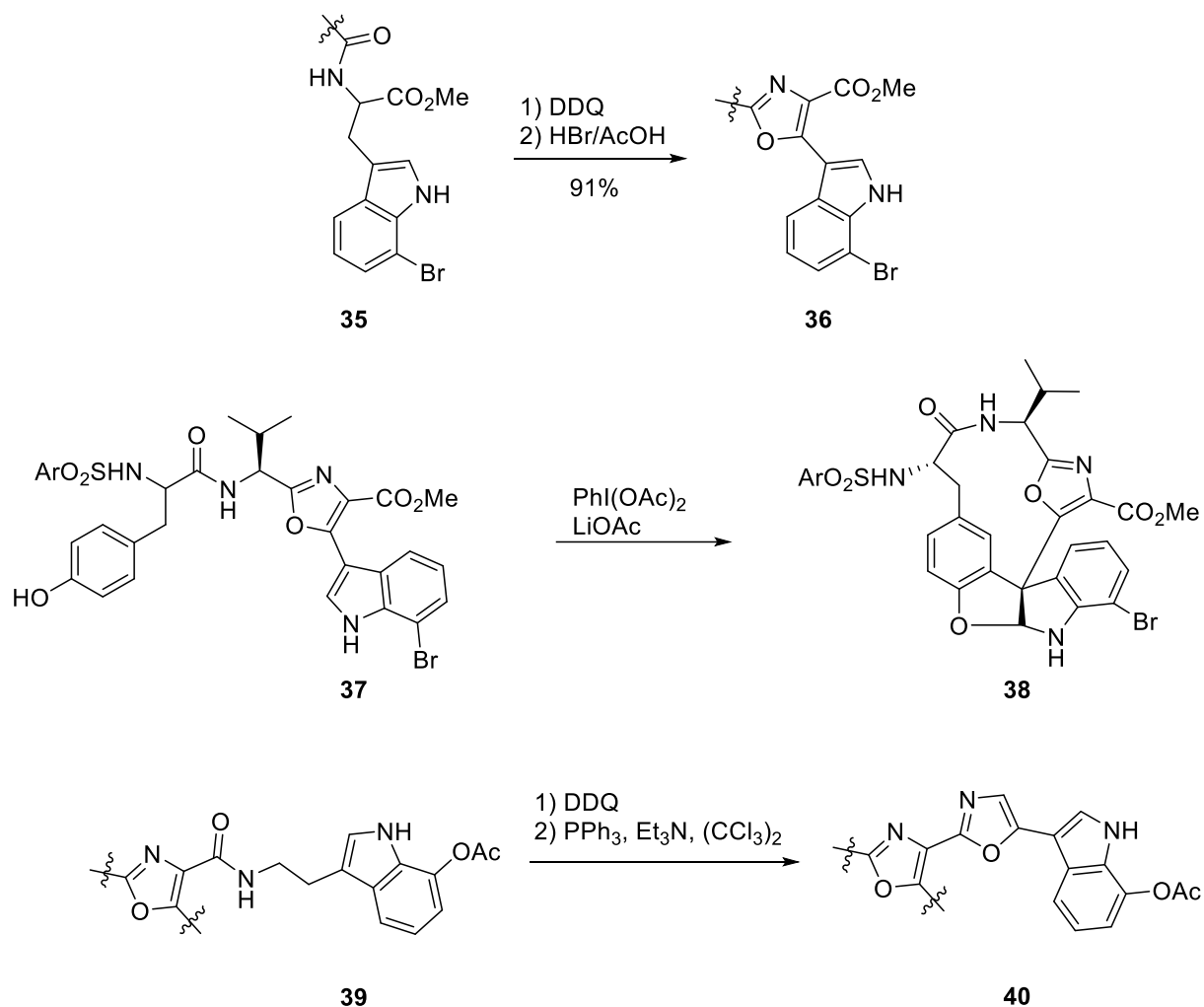


Schema 9. Ringschluss und Aufbau der Bisoxazol-Teilstruktur von Diazonamid A (**21**) nach Nicolaou (EDC = 1-Ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimid, HOBt = 1-Hydroxybenzotriazol).

Im gleichen Jahr wie Nicolaous zweite Totalsynthese wurde von Harran et al. eine durch eine mögliche Biosynthese von Diazonamid A inspirierte Variante vorgestellt.^[56] Anders als bei Nicolaus Route wurde zuerst der westliche Ring (B) gebildet. Dafür wurde aus dem Peptid **35** durch Oxidation (DDQ) und Zugabe von HBr in Essigsäure das Oxazoly lindol **36** in sehr guter Ausbeute (91%) gebildet (Schema 10). Der Ringschluss erfolgte ausgehend von **37** und verlief vermittelt durch eine Iod(III)-Spezies zum Makrozyklus **38**. Zum Aufbau des Bisoxazols wurde der Makrozyklus um acetyliertes 7-Hydroxytryptamin erweitert und **39** erhalten. Oxidation und Zyklodehydrierung nach Wipf^[57] ergaben das Bisoxazol **40**.

[56] A. W. G. Burgett, Q. Y. Li, Q. Wei, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5111–5116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4961–4966.

[57] P. Wipf, F. Yokokawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2223 – 2226.



Schema 10. Aufbau der Oxazolinheiten und Bildung des Makrozyklus von **21** nach Harran.

Die Route von Harran et al. ist mit 19 Stufen (neun lineare Stufen) deutlich kürzer als die 39-stufige Synthese (31 lineare Stufen) von Nicolaou et al. und mit 8% Gesamtausbeute auch wesentlich effizienter (Nicolaous Gesamtausbeute: 0.01%). Neben einigen formalen Totalsynthesen^[58] stammt die neueste Totalsynthese von Diazonamid A (**21**) von MacMillan aus dem Jahr 2011.^[59]

[58] a) C.-M. Cheung, F. W. Goldberg, P. Magnus, C. J. Russell, R. Turnbull, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12320-12327; b) C. K. Mai, M. F. Sammons, T. Sammakia, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2447-2450; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2397-2400.

[59] R. R. Knowles, J. Carpenter, S. B. Blakey, A. Kayano, I. K. Mangion, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 308-311.

2.1.3 Rhizopodin

Eine weiteres Polyketid mit zweifach substituiertem Oxazolring ist Rhizopodin (**41**, Abbildung 6) welches 1993 von Reichenbach und Höfle aus dem Myxobakterium *Myxococcus stipitatus* isoliert wurde.^[60] Es weist gegenüber einer Reihe von Krebszelllinien eine wachstumshemmende Wirkung und eine starke zytotoxische Wirkung auf. Diese biologische Aktivität resultiert aus der Eigenschaft des Rhizopodins **41** an Actin zu binden. Dadurch wird die Polymerisation von Actin verhindert, wodurch die wachsenden Filamente abgeschnitten werden und die dynamische Regulierung des Zytoskeletts gestört wird.^[61] Verantwortlich für dieses Verhalten sind die als *N*-Methyl-*N*-vinylformamide endenden Seitenketten, ähnlich wie beim Ulapualid A (**9**, s. Kapitel II.2.1.1). Der Makrozyklus dient zur Stabilisierung des Proteinkomplexes nach Bindung von **41** an Actin.^[62] Die dimere Struktur von Rhizopodin macht es zu einer einzigartigen und wichtigen Leitsubstanz für die Behandlung von Krebs und weiteren Krankheiten.

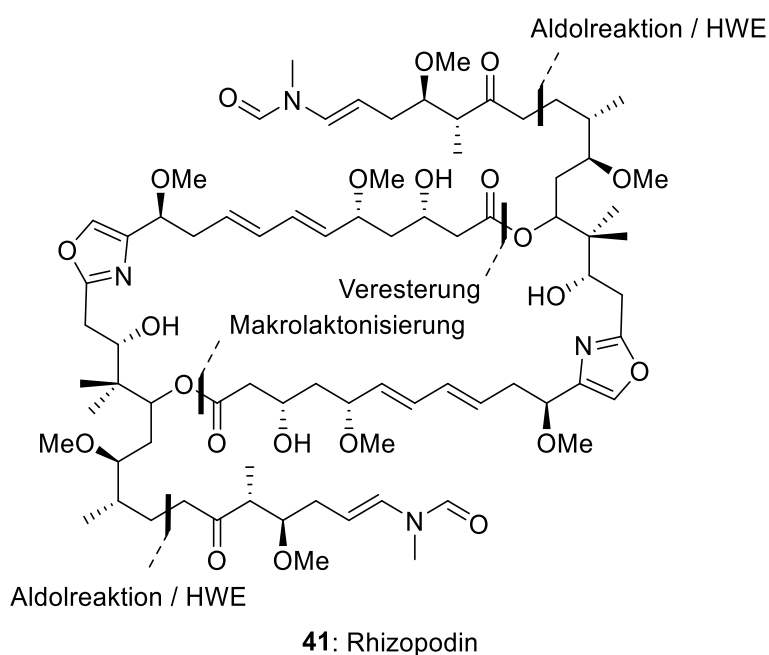


Abbildung 6. Struktur von Rhizopodin (**41**) und retrosynthetische Ansätze von Menche und Paterson.

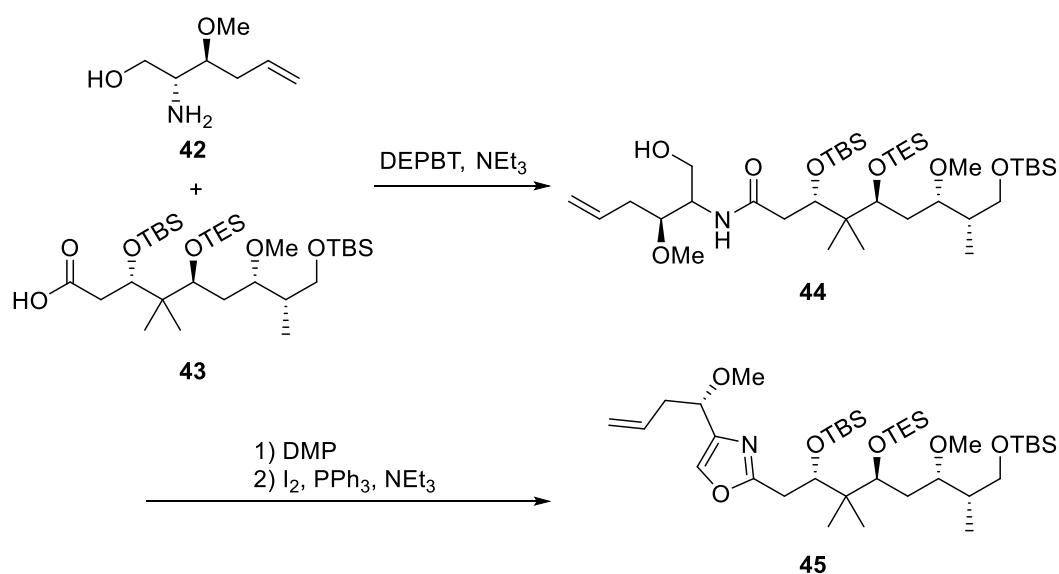
[60] F. Sasse, H. Steinmetz, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 741-748.

[61] T. M. A. Gronewold, F. Sasse, H. Lünsdorf, H. Reichenbach, *Cell Tissue Res.* **1999**, *295*, 121-129.

[62] a) R. D. Perrins, G. Cecere, I. Paterson, G. Marriott, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 287-294; b) J. S. Allingham, V. A. Klenchin, I. Rayment, *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, *63*, 2119-2134; c) G. Kustermans, J. Piette, S. Legrand-Poels, *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *76*, 1310-1322; d) J. S. Allingham, A. Zampella, M. V. D'Auria, I. Rayment, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 14527-14532.

Zunächst wurde angenommen, dass es sich bei dem Naturstoff **41** um einen 16-gliedrigen Makrozyklus mit neun stereogenen Zentren, einer Oxazolfunktion und einem Diensystem handelt. Allerdings ergab die Auswertung der Röntgenstrukturanalyse des actingebundenen Naturstoffs, dass ein Dimer vorlag. Die Röntgenstrukturanalyse ermöglichten zudem die Bestimmung der 18 Stereozentren.^[63] 14 der Stereozentren befinden sich zusammen mit den zwei Oxazoleinheiten im 38-gliedrigen Makrozyklus.

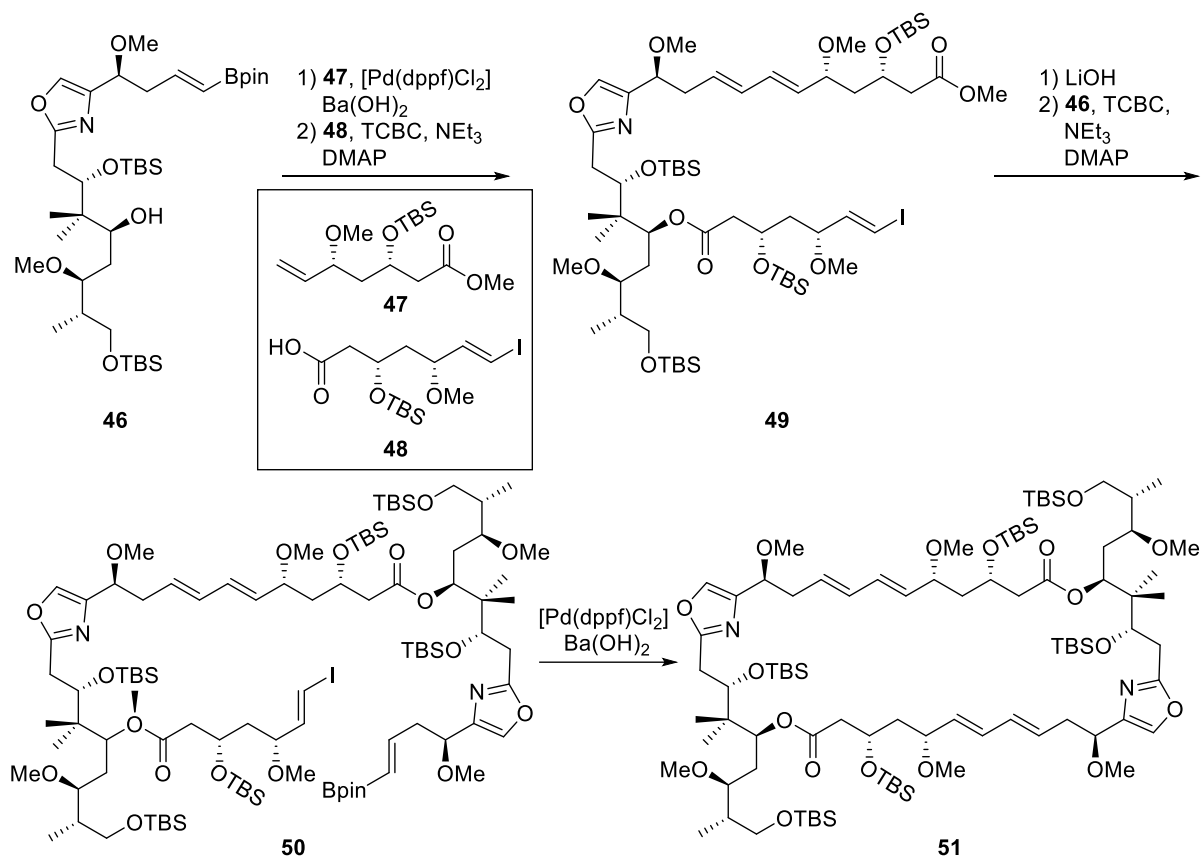
Die erste Totalsynthese von Rhizopodin (**41**) erfolgte im Jahr 2012 durch Menche et al.,^[64] dicht gefolgt von Paterson et al., die 2013 die zweite Totalsynthese veröffentlichten.^[65] Beide planten, zunächst ein Monomer aufzubauen und die Seitenkette modular anzufügen (Abbildung 6). Die Synthese des zweifach substituierten Oxazols erfolgte bei Menche et al. im fortgeschrittenen Verlauf der Synthese. Zunächst wurde mittels Amidkupplung von **42** und **43** mit DEPBT (3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on) das β -Hydroxyamid **44** gebildet (Schema 11). Der Aufbau des Oxazolgerüsts erfolgte mittels modifizierter Wipf-Oxidation/Zyklodehydrierung. Das resultierende Hydroxyamid wurde mit DMP oxidiert, und der Aldehyd wurde mit aktiviertem Triphenylphosphan zum Oxazol **45** umgesetzt.



Schema 11. Aufbau des zweifach substituierten Oxazols von **41** nach Menche.

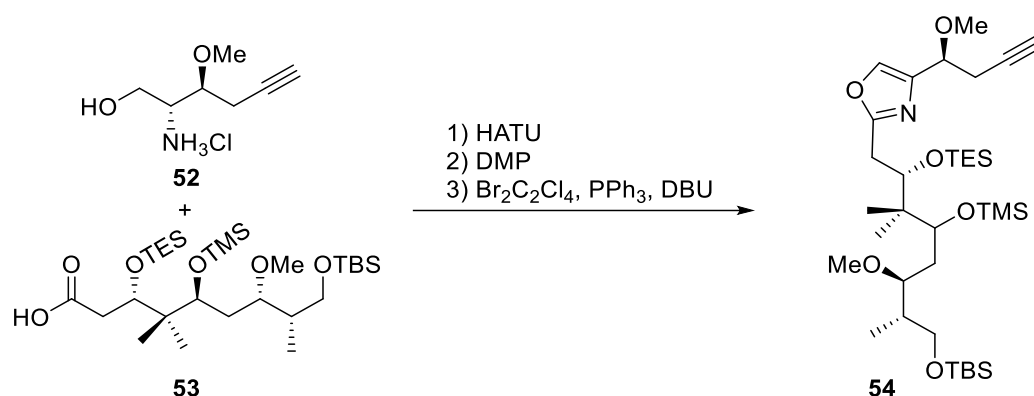
- [63] a) G. Hagelueken, S. C. Albrecht, H. Steinmetz, R. Jansen, D.W. Heinz, M. Kalesse, W.-D. Schubert, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 603-606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 595-598; b) R. Jansen, H. Steinmetz, F. Sasse, W. D. Schubert, G. Hagelüken, S. C. Albrecht, R. Müller, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5796-5799; c) N. Horstmann, D. Menche, *Chem. Commun.* **2008**, 5173-5175.
- [64] M. Dieckmann, M. Kretschmer, P. Li, S. Rudolph, D. Herkommer, D. Menche, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5765-5768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5667-5670.
- [65] S. M. Dalby, J. Goodwin-Tindall, I. Paterson, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6645-6649; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6517-6521.

Der Aufbau des Makrozyklus durch Veresterung und Makrolaktonisierung aus zwei Monomeren verlief nicht wie geplant. Deshalb entwickelten Menche et al. einen modularen Aufbau des Rings mittels einer Sequenz aus Suzuki-Kupplungen (Schema 12). Das Oxazolfragment **45** wurde in das Boronat **46** überführt, welches durch Suzuki-Reaktion mit dem Alken **47** verknüpft und unter Yamaguchi-Bedingungen mit der Carbonsäure **48** verestert wurde. Anschließend Verseifung des Methylesters **49** und erneute Veresterung unter Yamaguchi-Bedingungen mit **46** ergaben den Ringschlussvorläufer **50**. Der Ringschluss zum Makrolakton **51** erfolgte über eine abschließende Suzuki-Kupplung.



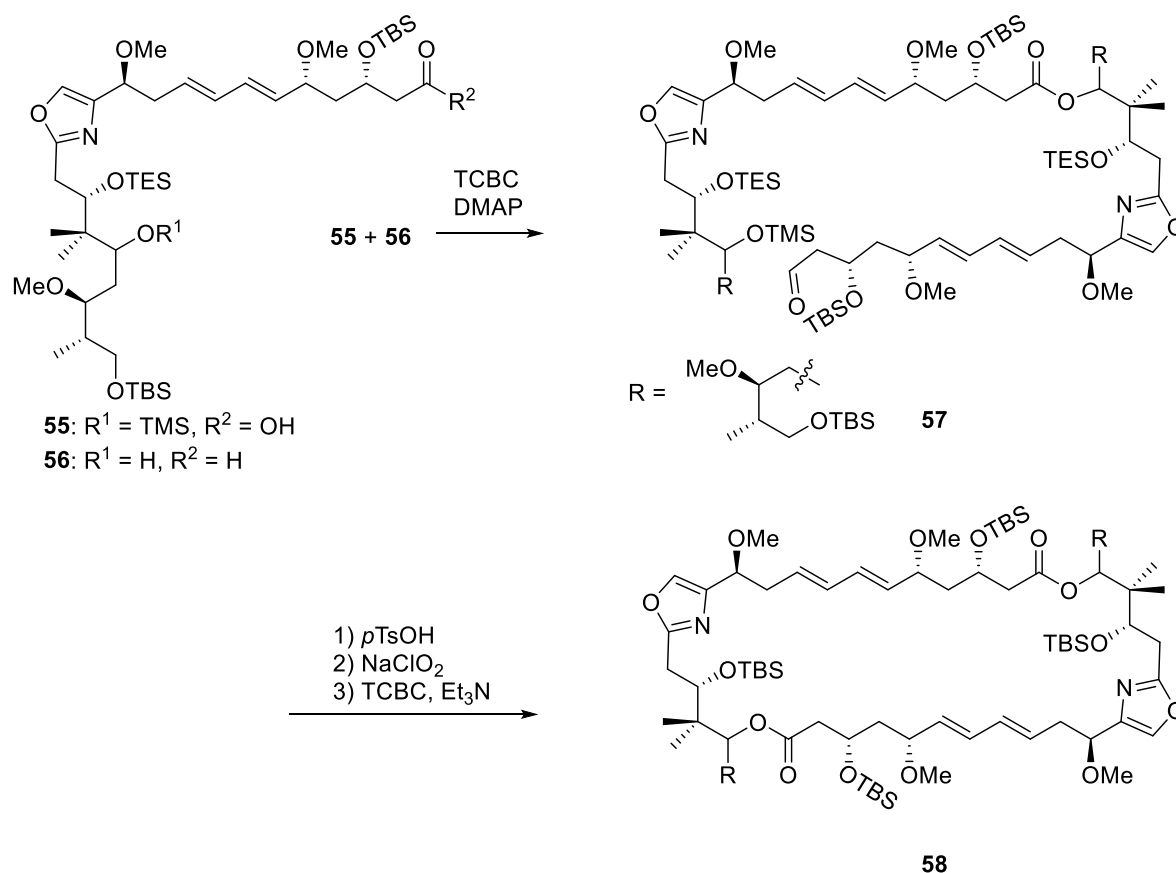
Schema 12. Alternative Strategie zum Rhizopodin Makrozyklus per Suzuki-Kupplung (dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen).

Auch Paterson et al. hatten geplant, zunächst ein Monomer, welches das zweifach substituierte Oxazol beinhaltet, aufzubauen. Anschließend sollten zwei Monomere per Veresterung und Makrolaktonisierung zum Makrozyklus verknüpft werden. Die Oxazolfunktion wurde bei der Verknüpfung des Aminoalkohols **52** und der Carbonsäure **53** aufgebaut (Schema 13). Zunächst wurden beide Reaktionspartner in einer Amidkupplung mit HATU (*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat) verbunden. Der Aminoalkohol wurde daraufhin zum Aldehyd oxidiert (DMP), und die Zyklodehydrierung erfolgte unter modifizierten Robinson-Gabriel-Bedingungen mit durch Dibromtetrachlorethan aktiviertem Triphenylphosphan zum Oxazol **54**.



Schema 13. Aufbau des Oxazols von **41** nach Paterson durch Verknüpfung zweier Bausteine.

Ausgehend von **54** wurde das Monomer weiter aufgebaut, und in diesem Fall gelang auch die Verknüpfung zum Dimer (Schema 14). Zunächst wurden die beiden Monomer-Varianten **55** und **56** unter Yamaguchi-Bedingungen verestert und der Ringschlussvorläufer **57** erhalten. Entschützung des sekundären als Trimethylsilylether geschützten Alkohols mit *p*-Toluolsulfonsäure, Oxidation des Aldehyds zur Säure mit Natriumchlorit und abschließende Makrolaktonisierung, ebenfalls unter Yamaguchi-Bedingungen, ergaben den dimeren 38-gliedrigen Makrozyklus **58**.



Schema 14. Verknüpfung der Monomer-Varianten **55** und **56** sowie Ringschluss zum Makrolakton **58** durch Veresterung.

2.1.4 Die Theonezolide

Die Polyketide Theonezolid A bis C (**59** – **61**, Abbildung 7) weisen ebenfalls einen großen Makrozyklus, der eine Oxazoleinheit beinhaltet, auf. Diese Naturstoffe wurden 1993 erstmals von Kobayashi et al. aus dem Meeresschwamm *Theonella* sp. isoliert.^[66] Sie bestehen aus einem 37-gliedrigen Makrozyklus, der ein zweifach substituiertes Oxazol beinhaltet. Zudem besitzen sie eine lange aliphatische Polyol-Seitenkette mit einem zweifach substituierten Thiazol. Insgesamt weisen die drei Naturstoffe jeweils 23 Stereozentren auf, deren Bestimmung erst 2013 gelang.^[67]

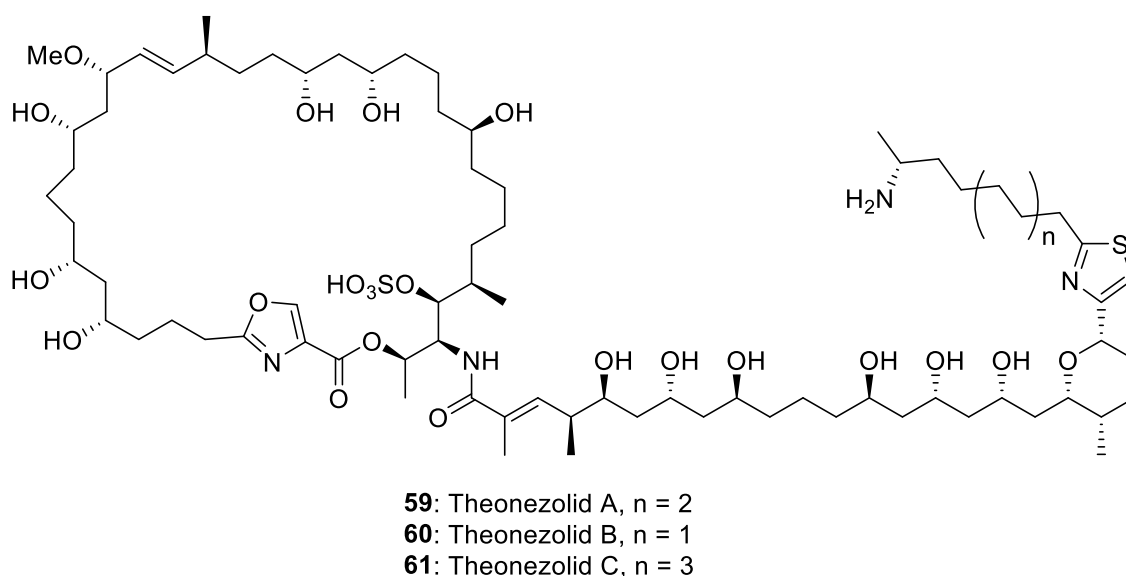


Abbildung 7. Strukturen der Theonezolide A, B und C (**59**, **60** und **61**).

Totalsynthesen für diese Naturstoffe sind bis heute nicht bekannt, aufgrund der Komplexität der Verbindungen aber auch nicht verwunderlich, auch wenn sie eine einzigartige Bioaktivität aufweisen. Denn sie bewirken eine Veränderung der Struktur der Blutplättchen in Kaninchen durch Neuorganisation der Mikrotubuli.^[68]

[66] a) J. Kobayashi, K. Kondo, M. Ishibashi, M. R. Wälchli, T. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6661-6665; b) K. Kondo, M. Ishibashi, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8355-8362.

[67] K. Nozawa, M. Tsuda, N. Tanaka, T. Kubota, E. Fukushi, J. Kawabata, J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 783-787.

[68] a) M.-C. Rho, Y.-H. Park, S. Sasaki, M. Ishibashi, K. Kondo, J. Kobayashi, Y. Ohizumi, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1996**, *74*, 193-199; b) M. Mitsui-Saito, S. Ohkubo, Y. Obara, T. Yanagisawa, J. Kobayashi, Y. Ohizumi, N. Nakahata, *Thromb. Res.* **2003**, *108*, 133-138.

2.1.5 Die Disorazole

Eine weitere von Reichenbach und Höfle entdeckte Familie von Polyketiden sind die Disorazole. Sie wurden 1994 erstmals aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isoliert.^[69] Sie stören die Tubulin Polymerisation mit Aktivitäten im picomolaren Bereich^[70] und sind Leitstrukturen für die Medikamentenentwicklung. Auch als Ladung für Antikörper-Wirkstoff-Konjugate werden sie eingesetzt.^[71] Mittlerweile sind über 30 Naturstoffe vom Disorazol-Typ bekannt. Abbildung 8 zeigt die Disorazole A₁, B₁ und C₁ (**62**, **63** und **64**), welche einen guten Überblick über die Produktklasse geben.

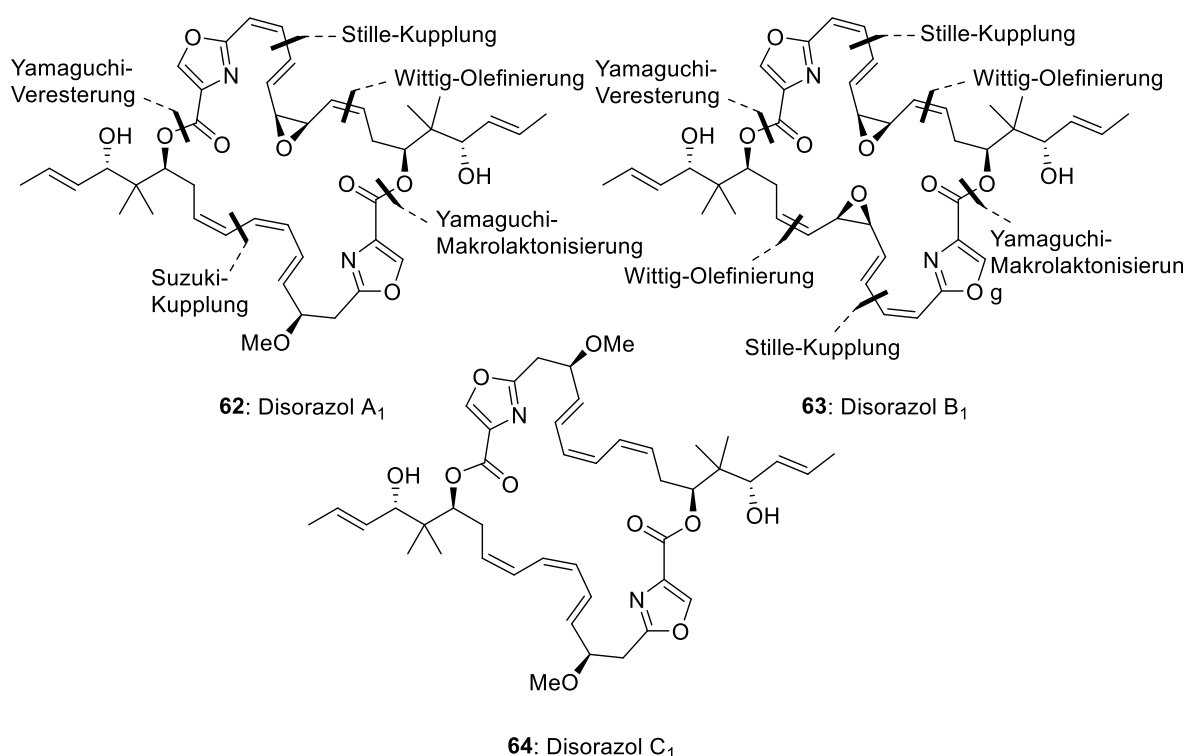


Abbildung 8. Disorazole A₁, B₁ und C₁ (**62**, **63** und **64**) mit den Synthesestrategien von Nicolaou et al. zu **62** und **63**.

Die Disorazole weisen einen 30-gliedrigen Makrozyklus auf, der zwei zweifach substituierte Oxazoleinheiten beinhaltet. Ähnlich wie Rhizopodin (**41**, Kapitel II.2.1.3) sind sie pseudodimere Strukturen (**62**) oder weisen tatsächliche C₂-Symmetrie (**63** und **64**) auf. Sie beinhalten mindestens sechs stereogene Zentren und mehrere Dien- bzw. Triensysteme. Disorazol A₁ (**62**) und B₁ (**63**) weisen zudem noch ein bzw. zwei Bisvinylepoxid-Teilstrukturen im Makrozyklus auf.

[69] R. Jansen, H. Irschik, H. Reichenbach, V. Wray, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 759-773

[70] Y. A. Elnakady, F. Sasse, H. Lünsdorf, H. Reichenbach, *Biochem. Pharmacol.* **2004**, 67, 927-935.

[71] Review zu Wirkstoff-Konjugaten: A. Beck, L. Goetsch, C. Dumontet, N. Corvaia, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2017**, 16, 315-337.

Obwohl Disorazol A₁ (**62**) intensiv erforscht wurde, ist bislang nur eine Totalsynthese veröffentlicht. Nicolaou et al. entwickelten eine konvergente Strategie für einen enantioselektiven Aufbau von **62** und **63** (Abbildung 8).^[72]

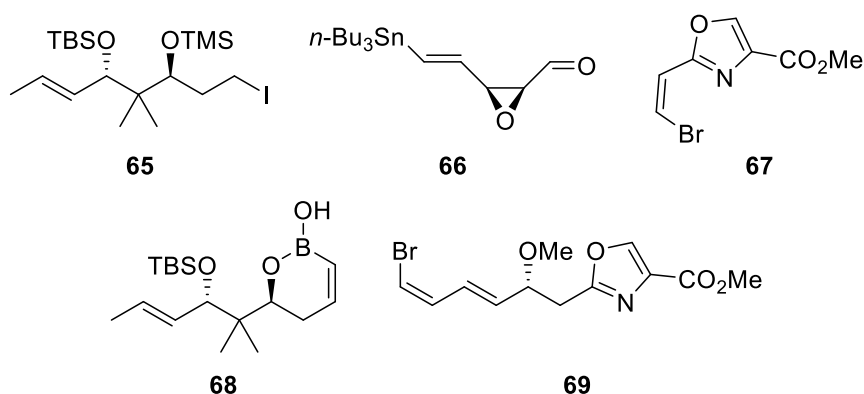
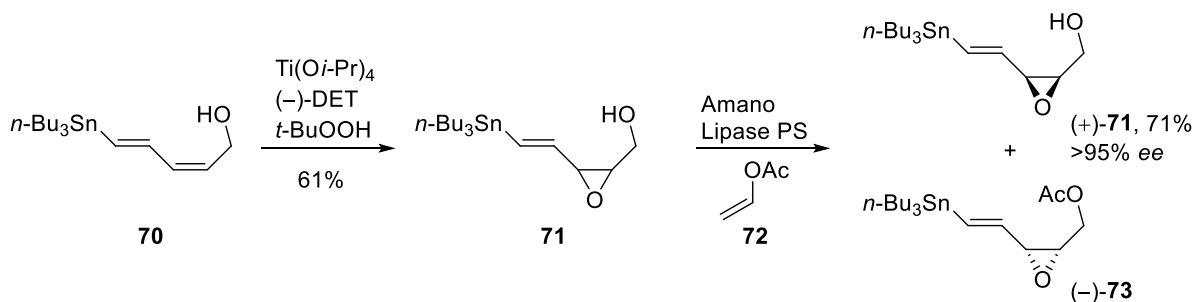


Abbildung 9. Bausteine für die Synthesen von **62** und **63**.

Die Moleküle wurden für Disorazol A₁ (**62**) in fünf (**65** – **69**) und Disorazol B₁ (**63**) in drei Bausteine (**65**, **66** und **67**) zerlegt (Abbildung 9), welche über Stille-Kupplung, Wittig-Olefinierung, Suzuki-Kupplung, Yamaguchi-Veresterung und abschließende Yamaguchi-Makrolaktonisierung verknüpft wurden.



Schema 15. Aufbau der Epoxideinheit für Disorazol A₁ (**62**) und Disorazol B₁ (**63**) mittels Sharpless-Epoxidierung und enzymatischer Trennung der Enantiomere (DET = Diethyltartrat).

Die Synthese des Vinylepoxids **66** erfolgte durch Kombination einer Sharpless-Epoxidierung von Dien **70**, welche das epoxidierte Vinylstannan **71** als Enantiomerengemisch ergab, und einer enzymatischen kinetischen Trennung der Enantiomere (Schema 15). So konnten beide Enantiomere (+)-**71** und (–)-**73** in guter Reinheit erhalten werden.

[72] K. C. Nicolaou, G. Bellavance, M. Buchman, K. K. Pulukuri, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15636-15639.

Für Disorazol C₁ (**64**), welches keine Epoxid-Funktionen aufweist, sind drei Totalsynthesen veröffentlicht. Die erste stammte von Wipf et al. im Jahr 2004.^[73] Die Strategie beinhaltete erneute eine konvergente Synthese einzelner Bausteine, die schließlich miteinander zum Makrozyklus **74** verknüpft wurden (Abbildung 10). Die zentralen (Z)-konfigurierten Alkene wurden zunächst als Alkine maskiert. Damit standen sie für Sonogashira-Kupplungen zur Verfügung, und die Gefahr der Isomerisierung wurde umgangen. Im letzten Schritt der Synthese wurden die Alkine selektiv in (Z)-Alkene mittels Lindlar-Hydrierung überführt.

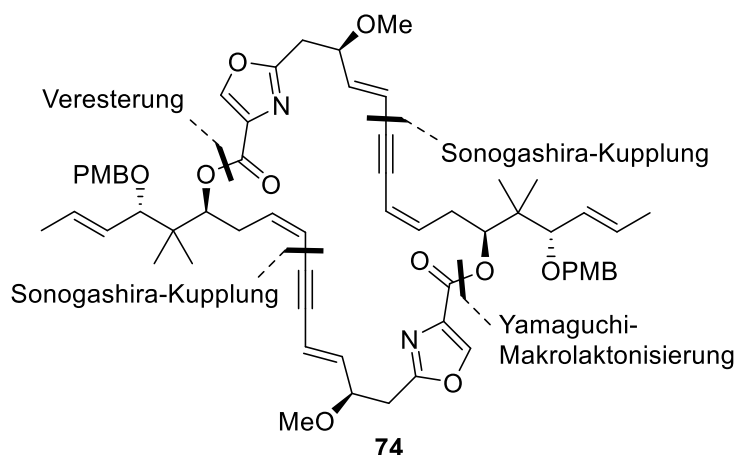
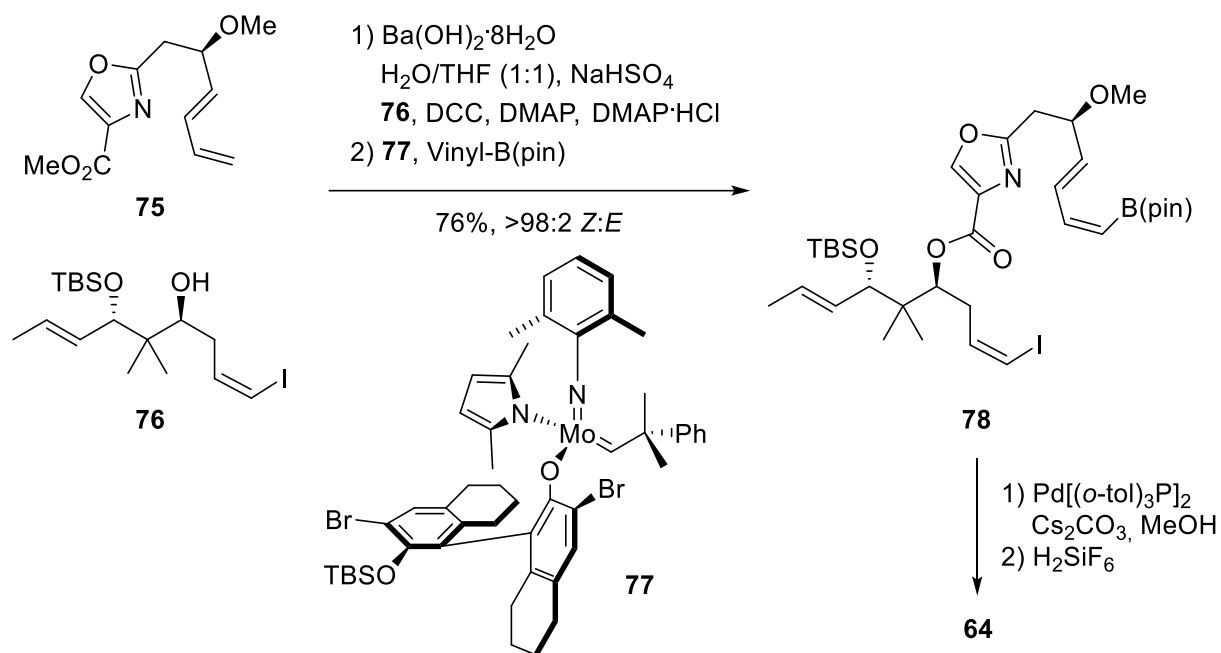


Abbildung 10. Intermediat **74** der Synthese von Disorazol C₁ (**64**) nach Wipf et al. und die Synthesestrategie.

Zehn Jahre später folgte die zweite Totalsynthese für Disorazol C₁ (**64**). Diese wurde von Hoveyda et al. veröffentlicht und basierte auf (Z)-selektiver inter- und intramolekularer Kreuzmetathese (Schema 16).^[74] Der Oxazolbaustein **75** und der sekundäre Alkohol **76** wurden nach Freilegung der Carbonsäure verestert (DCC, DMAP) und anschließend mit dem Molybdänkomplex **77** und Vinylboran selektiv in das (Z)-Alken **78** überführt.

[73] P. Wipf, T. H. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346-15347.

[74] A. W. H. Speed, T. J. Mann, R. V. O'Brien, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16136-16139.

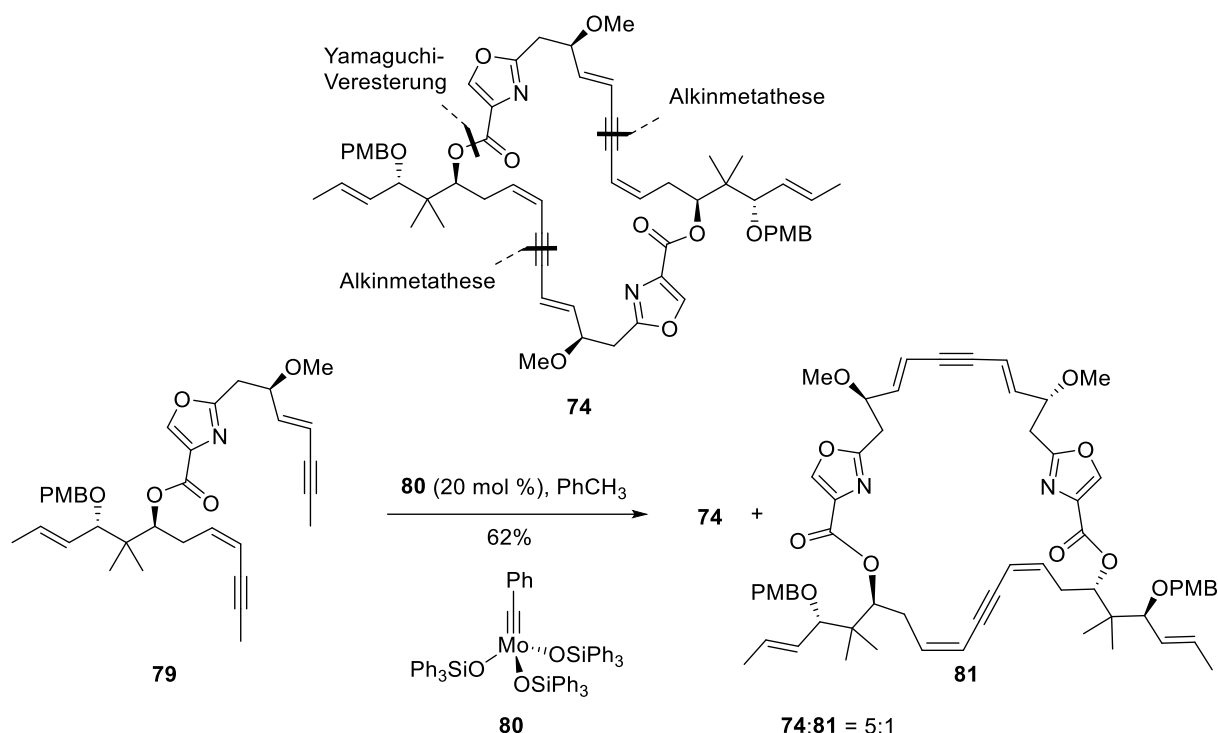


Schema 16. Synthese von Disorazol C₁ (**64**) über (Z)-selektive Kreuzkupplung (DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, pin = Pinacolato).

Im nächsten Schritt erfolgte die inter- und intramolekulare Kreuzkupplung, die es ermöglichte, den 30-gliedrigen Makrozyklus in einer Stufe aufzubauen (Schema 16). Die besten Ergebnisse (60% Ausbeute) wurden durch Einsatz von Bis[tris(2-methylphenyl)phosphan]palladium ($\text{Pd}[(o\text{-tol})_3\text{P}]_2$) und einem Äquivalent Cäsiumcarbonat in Methanol erreicht. Dabei wurde zudem die Bildung von Nebenprodukten vermieden. Hexafluoridkieselsäure (H_2SiF_6) erwies sich als Mittel der Wahl, um die finale Entschützung durchzuführen. Ausgehend von **78** konnte der Naturstoff **64** in 41% erhalten werden.

Die dritte Synthese von Disorazol C₁ (**64**) wurde 2015 von Hulme et al. vorgestellt.^[75] Als Schlüsselschritt beinhaltet diese Route eine Homo-Dimerisierung des Bisalkins **79**. Zunächst sollte das Intermediat **74** nach einer modularen Strategie aufgebaut werden. Die beiden zentralen (Z)-konfigurierten Alkene waren wie bei Wipf et al. als Alkine maskiert und sollten im finalen Schritt hydriert werden.

[75] K. J. Ralston, H. C. Ramstadius, R. C. Brewster, H. S. Niblock, A. N. Hulme, *Angew. Chem.* **2015**, 127, 7192-7196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 7086-7090.



Schema 17. Synthese des Disorazol Makrozyklus **74** mittels Alkinmetathese nach Hulme.

Der Aufbau des Makrozyklus erfolgte mittels Eintopfreaktion des Bisalkins **79** in einer gekoppelten Alkinkreuz- und Alkinringschlussmetathese (Schema 17). Dazu wurde **79** mit 20 mol % des von Fürstner entwickelten Molybdänkatalysators **80** umgesetzt.^[76] Es wurden der gewünschte Makrozyklus **74** und das Nebenprodukt **81**, welches aus einer alternativen Kombination der Alkine gebildet wurde, in einem Verhältnis von 5:1 gebildet.

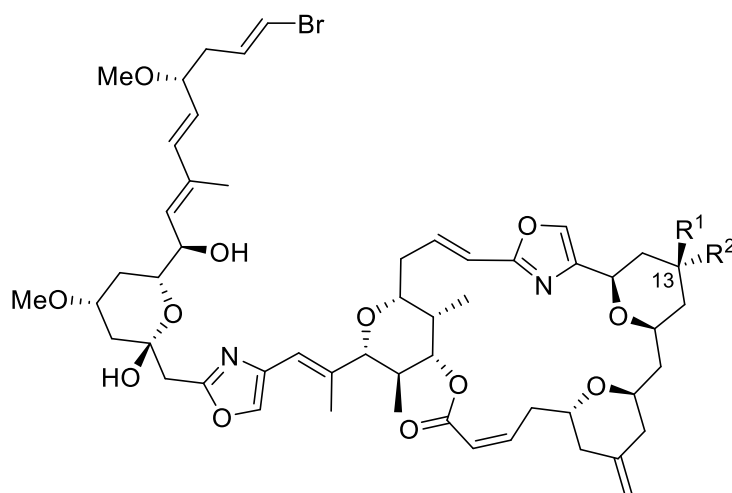
2.1.6 Die Phorboxazole

Die Phorboxazole wurden erstmals im Jahr 1995 von Searle und Molinski aus dem Meeresschwamm *Phorbas* sp. isoliert.^[77] Etwas später gelang Capon et al. ebenfalls die Isolierung dieser Polyketide, allerdings aus dem Meeresschwamm *Raspailia* sp. im Jahr 2004.^[78] Durch die Isolierung aus zwei taxonomisch unterschiedlichen Quellen wurde geschlossen, dass die Phorboxazole ursprünglich von symbiotischen marinen Mikroorganismen gebildet werden. Bis heute ist der biologische Ursprung dieser Verbindungen nicht bekannt, sodass ein synthetischer Zugang umso wichtiger erscheint.

[76] J. Heppekausen, R. Stade, A. Kondoh, G. Seidel, R. Goddard, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10281-10299.

[77] P. A. Searle, T. F. Molinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126-8131.

[78] R. J. Capon, C. Skene, E. H. Liu, E. Lacey, J. H. Gill, K. Heilan, T. Friedel, *Nat. Prod. Res.* **2004**, *18*, 305-309.



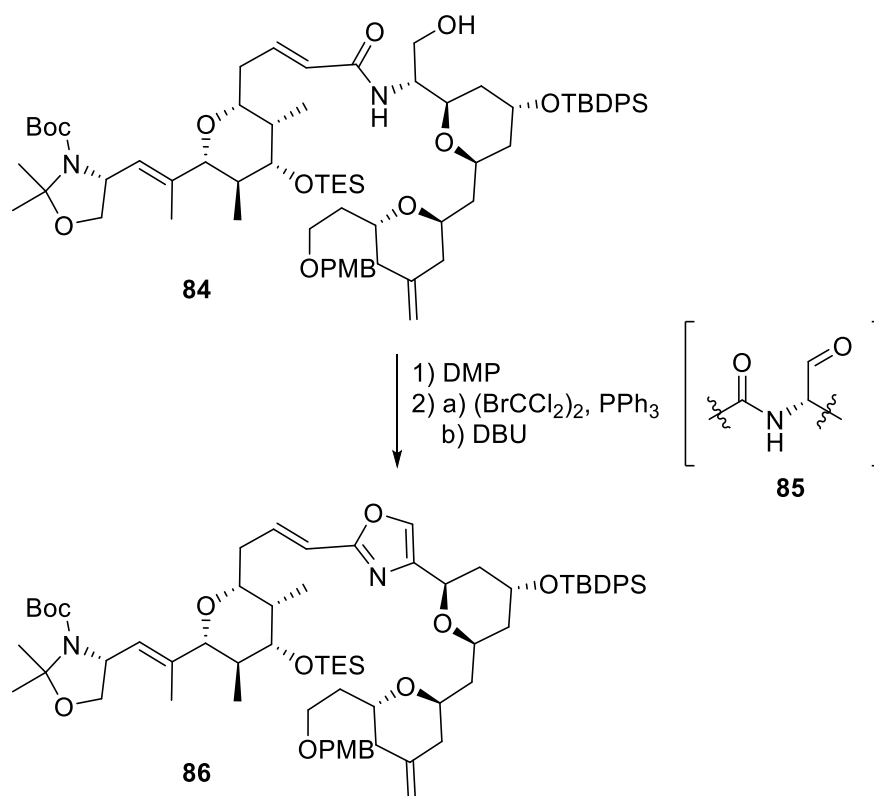
82: Phorboxazol A ($R^1 = H$, $R^2 = OH$)

83: Phorboxazol B ($R^1 = OH$, $R^2 = H$)

Abbildung 11. Strukturen der Phorboxazole A und B (**82** und **83**).

Für die beiden Naturstoffe wurde eine ausgeprägte Bioaktivität, mit einem bisher unbekannten Wirkmechanismus, gegenüber diversen Krebszelllinien und hemmende Aktivität gegenüber dem Pilz *Candida albicans* berichtet.^[79] Die Strukturen der zwei Makrolide Phorboxazol A (**82**) und B (**83**) wurden mittels 2D-NMR, Mosher-Analyse und CD-Spektroskopie bestimmt (Abbildung 11).^[79] Es wurde für beide Verbindungen eine Makrolidstruktur mit einem 21-gliedrigen Makrozyklus identifiziert. Das Phorboxazolgerüst weist noch sechs weitere Ringe auf: zwei disubstituierte Oxazole und vier Pyranfunktionen. Drei davon und eine Oxazolfunktion befinden sich im Makrozyklus. Die anderen sind Bestandteil der langen Seitenkette. **82** und **83** haben 15 stereogene Zentren und unterscheiden sich nur in der Konfiguration an C13.

[79] a) P. A. Searle, T. F. Molinski, L. J. Brzezinski, J.W. Leahy, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9422-9423; b) T. F. Molinski, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7879-7880; c) T. F. Molinski, L. J. Brzezinski, J.W. Leahy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1013-1016.

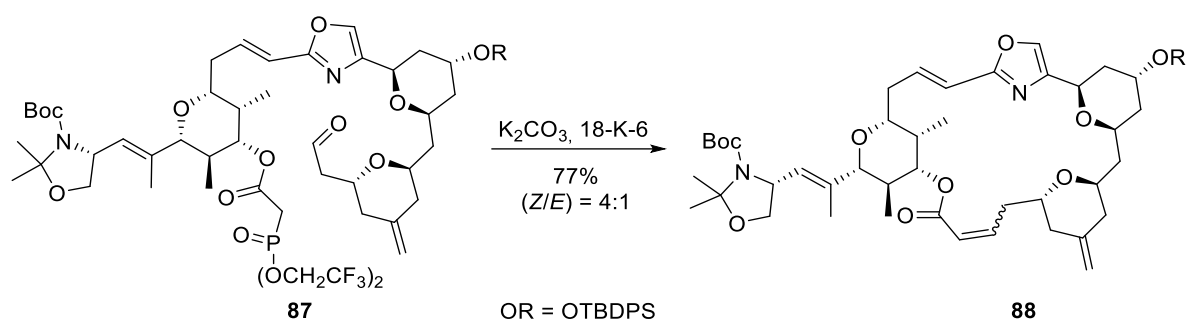


Schema 18. Aufbau der Oxazoleinheit von **82** nach Forsyth et al. auf biomimetischem Weg (DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en).

Mittlerweile sind mehrere Totalsynthesen der Phorboxazole bekannt.^[80,81,82,83] Die erste wurde bereits im Jahr 1998 von Forsyth et al. vorgestellt.^[80] Ihre Strategie beruhte auf einer konvergenten Synthese mit drei etwa gleich großen und von der Komplexität her vergleichbaren Bausteinen. Die Darstellung der Oxazolfunktionen wurde mit dem Verknüpfen der einzelnen Bausteine verbunden und ist für die Synthese des Oxazols im Makrozyklus in Schema 18 abgebildet.

- [80] a) C. J. Forsyth, F. Ahmed, R. D. Cink, C. S. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5597-5598; b) C. S. Lee, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6449-6452; c) R. D. Cink, C. J. Forsyth, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5672-5673; d) F. Ahmed, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 183-186.
- [81] a) D. A. Evans, D. M. Fitch, T. E. Smith, V. J. Cee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033-10046; b) D. A. Evans, V. J. Cee, T. E. Smith, D. M. Fitch, P. S. Cho, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2633-2636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2533-2536; c) D. A. Evans, D. M. Fitch, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2636-2640; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2536-2540.
- [82] a) A. B. Smith III, K. P. Minbiole, P. R. Verhoest, M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942-10953; b) A. B. Smith III, P. R. Verhoest, K. P. Minbiole, M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4834-4836; c) A. B. Smith III, K. P. Minbiole, P. R. Verhoest, T. J. Beauchamp, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 913-916; d) A. B. Smith III, P. R. Verhoest, K. P. Minbiole, J. J. Lim, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 909-912.
- [83] a) D. R. Williams, A. A. Kiryanov, U. Emde, M. P. Clark, M. A. Berliner, J. T. Reeves, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1296-1300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1258-1262; b) M. A. Gonzalez, G. Pattenden, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1293-1296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1255-1258; c) B. S. Lucas, V. Gopalsamuthiram, S. D. Burke, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 783-786; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 769-772; d) J. D. White, T. H. Lee, P. Kuntiyong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6043-6046; e) D. R. Li, D. H. Zhang, C. Y. Sun, J. W. Zhang, L. Yang, J. Chen, B. Liu, C. Su, W. S. Zhou, G. Q. Lin, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1185-1204.

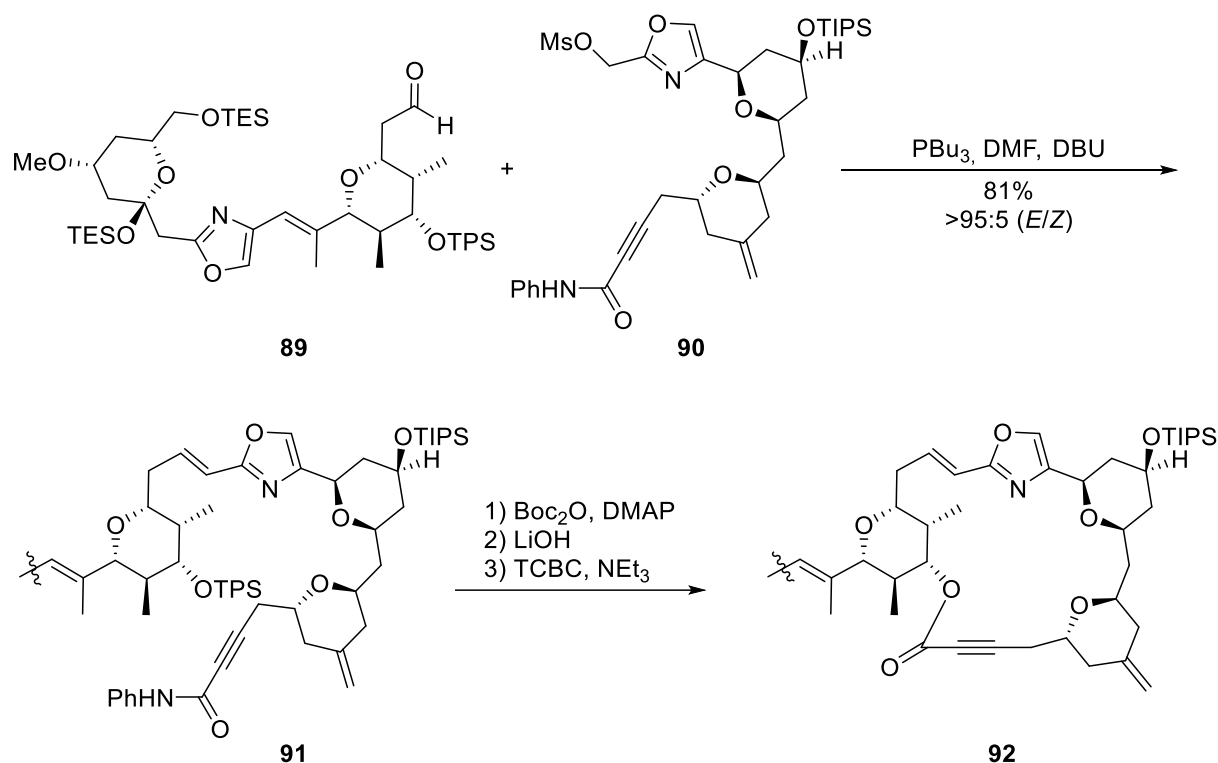
Die Methode basiert auf der von Wipf et al. entwickelten Synthese von 2,4-disubstituierten Oxazolen.^[73] Zunächst erfolgte eine Amidkupplung, um zwei Fragmente zu verbinden und den Aminoalkohol **84** zu bilden. Dieser wurde mit DMP zum Aldehyd **85** oxidiert, welcher zum Bromoxazolin umgesetzt wurde (BrCCl_2). Nach Dehydrobromierung mit DBU wurde das Oxazol **86** erhalten (Schema 18).



Schema 19. Ringschluss mittels intramolekularer Still-Gennari Olefinierung.

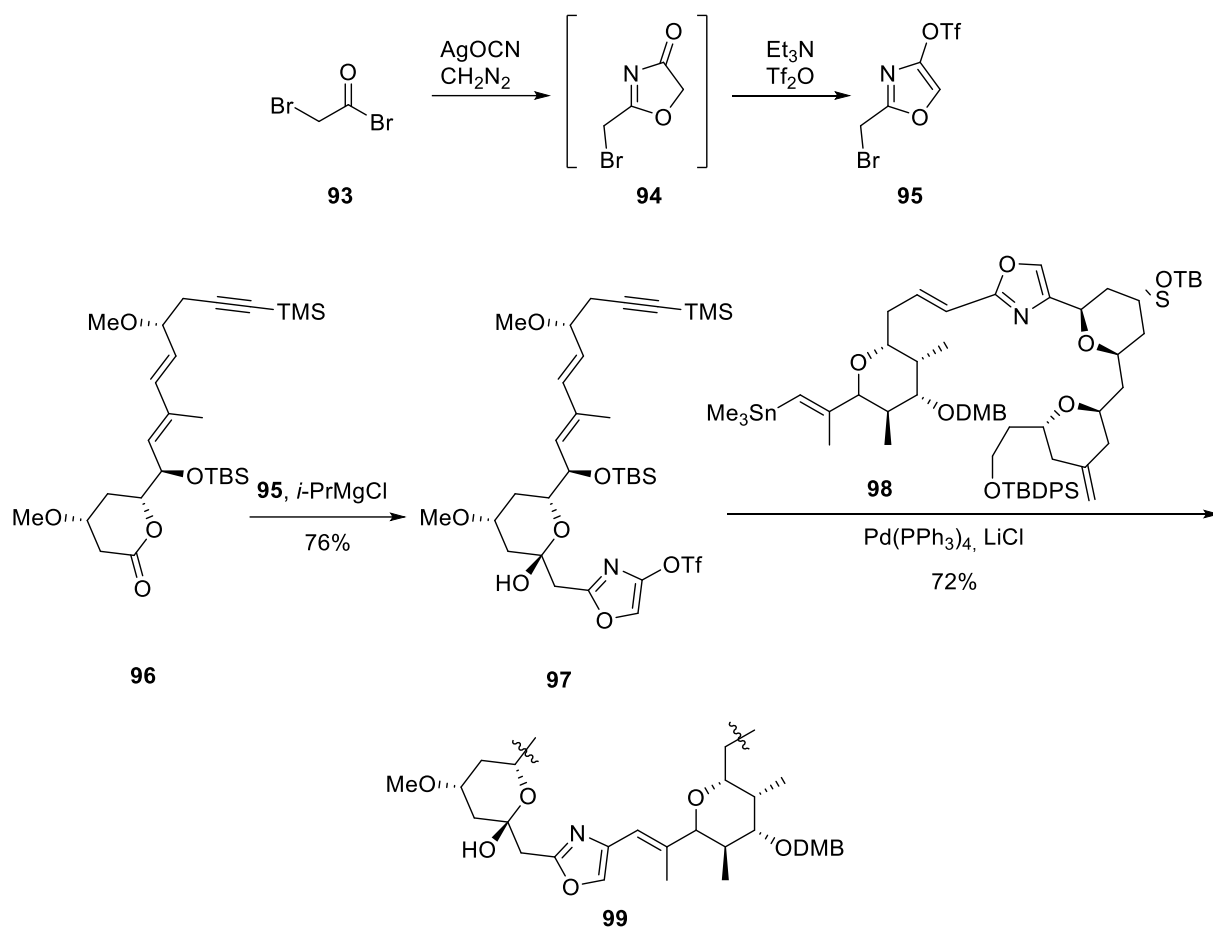
Der Ringschluss zum Makrozyklus erfolgte in der ersten Synthese von Forsyth, sowie in vielen folgenden, mittels einer intramolekularen Still-Gennari Olefinierung mit einem Trifluorethylphosphoacetat **87** und ermöglichte das ungesättigte Makrolakton **88** in 77% Ausbeute zu erhalten. Allerdings belief sich das Verhältnis von (Z/E) auf nur 4:1 (Schema 19).

Zwei Jahre später, im Jahr 2000, stellten Evans et al. die erste Totalsynthese von Phorboxazol B (**83**) vor.^[81] Ihr Ansatz unterschied sich deutlich von dem der Forsyth-Gruppe. Sie verwendeten lediglich zwei große Bausteine **89** und **90**, welche nach Verknüpfung im späteren Syntheseverlauf um die restliche Seitenkette erweitert wurden. Der Zusammenschluss der Bausteine erfolgte über eine (E)-selektive Wittig-Olefinierung zu **91** (Schema 20). Der Ringschluss erfolgte über eine Yamaguchi-Makrolaktonisierung. Dafür wurde zunächst die Carbonsäure gebildet und anschließend der Makrozyklus zum Lakton **92** geschlossen. Das (Z)-Alken in β -Position zum Lakton wurde in diesem Fall als Alkin maskiert, um eine Isomerisierung zu vermeiden und wurde später durch Lindlar-Hydrierung zurückgewonnen.



Schema 20. Aufbau des Ringschlussvorläufers **91** durch Wittig-Olefinierung und Yamaguchi-Makrolaktonisierung zum Makrozyklus von Phorboxazol B (**83**) nach Evans.

Im Jahr 2001 präsentierten Smith et al. ihre Totalsynthese zu Phorboxazol A (**82**).^[82] Eine wichtige Änderung zu den anderen Synthesen war, dass das Oxazol als fertiger Baustein eingesetzt wurde. Dieser wurde mit dem Vorläufer des Makrozyklus und mit der Seitenkette verknüpft. Die Synthese des Oxazolbausteins erfolgte nach dem Sheehan-Protokoll (Schema 21). Bromacetyl bromid **93** wurde mit aus Silberisocyanat und Diazomethan gebildetem Acetylisocyanat in das Oxazolin **94** überführt und direkt als Triflat **95** abgefangen. So konnte der Baustein anschließend in einer Grignard-Reaktion mit **96** und in einer Stille-Kupplung mit **98** eingesetzt werden.



Schema 21. Aufbau des Oxazolbausteins nach Smith et al. und Verknüpfung mit den weiteren Bausteinen mittels Grignard-Reaktion und Stille-Kupplung zur Synthese von Phorboxazol A (**82**, DMB = 3,4-Dimethoxybenzyl).

2.1.7 Die Leiodolide

Die folgenden Polyketide stammen aus dem Meeresschwamm *Leiodermatium*, welcher in einer Tiefe von 220 m gesammelt wurde. Fenical et al. stellten die Leiodolide A (**100**) und B (**101**) erstmals im Jahr 2006 vor (Abbildung 12).^[84]

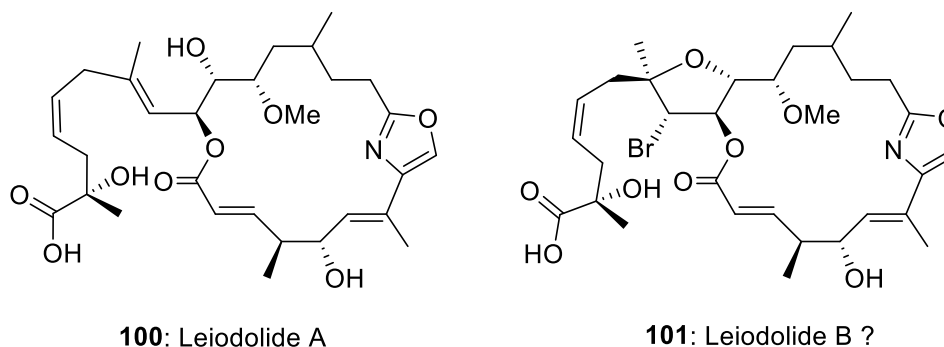


Abbildung 12. Struktur von Leiodolid A (**100**) und postulierte Struktur von Leiodolid B (**101**).

Leiodolid A (**100**) besteht aus einem 19-gliedrigen Makrozyklus, welcher eine Oxazoleinheit beinhaltet. Die zweifach ungesättigte Seitenkette endet in einer Carbonsäurefunktion. Das Polyketid weist sieben stereogene Zentren auf, von denen sechs mit Hilfe von spektroskopischen Untersuchungen und Derivatisierungen bestimmt wurden. Von Leiodolid B (**101**) wurden insgesamt nur 0.8 mg isoliert, weshalb die Strukturaufklärung hauptsächlich auf Vergleich mit **100** beruhte. Als markanter Unterschied wurde jedoch ein bromierter Tetrahydrofuranring postuliert. Beide Verbindungen wiesen vielversprechende Aktivitäten gegenüber der HL-60 Leukämiezelllinie und OVCAR-3 Eierstockkrebszelllinie auf.

Bisher sind keine vollständigen Totalsynthesen von Leiodolide A (**100**) bekannt. Stambuli et al. veröffentlichten 2011^[85] und Wei et al. 2014^[86] Forschungsergebnisse zu einer möglichen Synthese. Eine Totalsynthese von Leiodolid B (**101**) wurde von Fürstner et al. erarbeitet.^[87] Allerdings stimmten die spektroskopischen Daten der synthetisierten Struktur nicht mit denen des Naturstoffs überein. Der genaue Aufbau von **101** bleibt somit bislang ein Rätsel.

[84] J. S. Sandler, P. L. Colin, M. Kelly, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7245-7251; Korrektur: J. S. Sandler, P. L. Colin, M. Kelly, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8684.

[85] M. F. Chellat, N. Proust, M. G. Lauer, J. P. Stambuli, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3246-3249.

[86] R.-G. Ren, M. Li, C.-M. Si, Z.-Y. Mao, B.-G. Wei, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6903-6906.

[87] A. Larivée, J. B. Unger, M. Thomas, C. Wirtz, C. Dubost, S. Handa, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 318-323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 304-309.

2.2 Die Salarine

Die Isolierung des ersten Salarins (Salarin A, **102**) erfolgte 2008 durch Kashman et al. aus dem Schwamm *Fascaplysinopsis* sp. der vor der Küste von Madagaskar gesammelt wurde.^[88] Diese Gattung wurde bisher nur in Australien und Indonesien beobachtet.^[89] Es wurden insgesamt vier Gruppen stickstoffhaltiger Makrolide aus diesem Schwamm isoliert und ihre Strukturen aufgeklärt. Dazu gehören neben den Salarinen A–J (**102**–**111**)^[88,90,91,92] die Tulearine A–C^[93], die Taumycine A und B^[94] und ein Hybrid aus Taumycin und Salarin, das Tausalarin C.^[95] Strukturell charakteristisch für alle Salarine ist das Vorliegen einer *N*-Acetylcarbamat-Seitenkette an C14 des 17-gliedrigen Makrozyklus. Die isolierten Mengen der Salarine A und C (**102** und **103**, Abbildung 13) variierten bei jeder Isolierung stark. Dazu kommt eine große strukturelle Ähnlichkeit zu Sekundärmetaboliten die aus Mikroorganismen stammen, weshalb Kashman et al. schlussfolgerten, dass die Salarine nicht vom Schwamm selbst, sondern von assoziierten Mikroorganismen produziert werden.^[90,96]

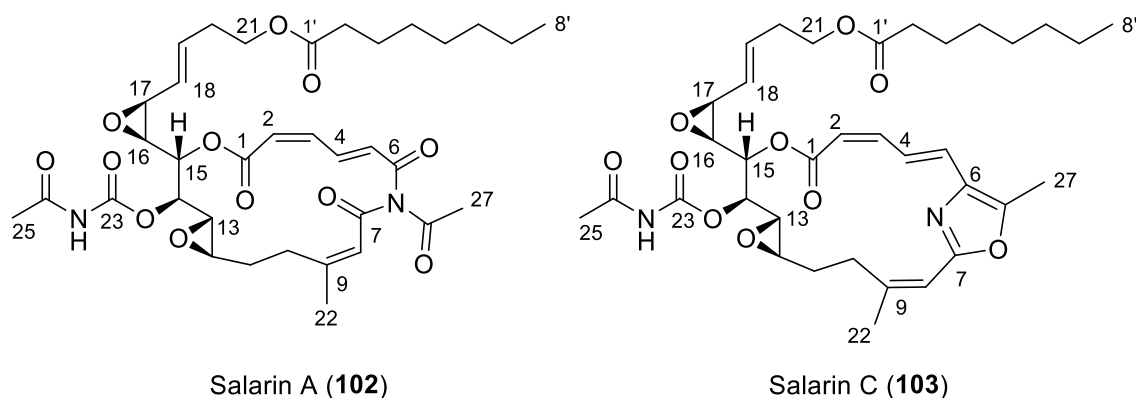
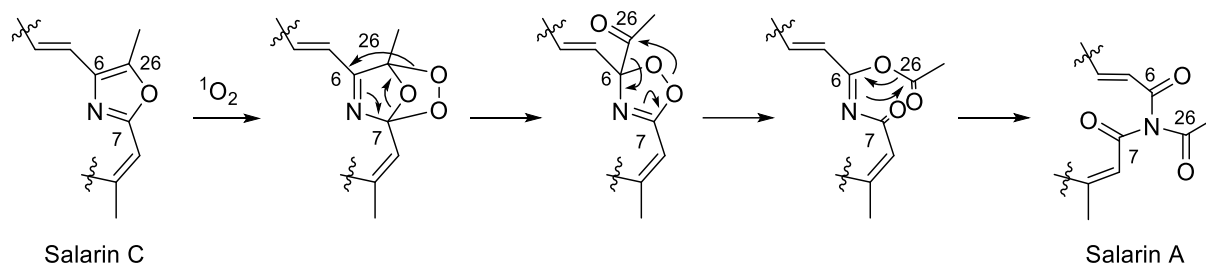


Abbildung 13. Strukturen von Salarin A (**102**) und Salarin C (**103**).

Die Salarine weisen zahlreiche funktionelle Gruppen auf, zu denen das dreifach ungesättigte Laktongerüst mit einem Epoxid, eine *N*-Acetylcarbamatfunktion und eine funktionalisierte Alkylesterseitenkette, welche bei den meisten Salarinen ein Vinylepoxid aufweist, gehören.

-
- [88] A. Bishara, A. Rudi, M. Aknin, D. Neumann, N. Ben-Califa, Y. Kashman, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 153-156.
[89] A. Bishara, M. Aknin, Y. Kashman, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2810-2836.
[90] A. Bishara, A. Rudi, M. Aknin, D. Neumann, N. Ben-Califa, Y. Kashman, *Tetrahedron* **2008**, *49*, 4355-4358.
[91] A. Bishara, A. Rudi, M. Aknin, D. Neumann, N. Ben-Califa, Y. Kashman, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4339-4345.
[92] A. Bishara, A. Rudi, D. Neumann, N. Ben-Califa, Y. Kashman, *Investig. New Drugs* **2012**, *30*, 98-104.
[93] A. Bishara, A. Rudi, M. Aknin, I. Goldberg, Y. Kashman, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3820-3822.
[94] A. Bishara, A. Rudi, M. Aknin, D. Neumann, N. Ben-Califa, Y. Kashman, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4307-4309.
[95] A. Bishara, A. Rudi, M. Aknin, D. Neumann, I. Goldberg, N. Ben-Califa, Y. Kashman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3538-3541.
[96] D. Klein, J. C. Braekman, D. Daloze, L. Hoffmann, G. Castillo, V. Demoulin, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 934-936.

Es gelang Kashman, die relative Konfiguration der sechs stereogenen Zentren von Salarin A (**102**) mit Hilfe einer Kristallstruktur zu bestimmen.^[95] Die absolute Konfiguration der Salarine ist noch unbekannt. Salarin C (**103**) unterscheidet sich charakteristisch von Salarin A (**102**) durch einen anstelle der Trisacylaminfunktion in den Makrozyklus eingebetteten dreifach substituierten Oxazolring, der über seine Positionen 2 und 4 verknüpft ist. Kashman beobachtete, dass Salarin C (**103**) unter Einwirkung von Licht und Luft in Salarin A (**102**) umgewandelt wird^[90] und postulierte einen über die Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff verlaufenden Mechanismus (Schema 22).^[97,98]



Schema 22. Postulierter Mechanismus der Ringöffnung des Oxazols durch Singulett-Sauerstoff nach Wasserman und Scarpati.^[97,98]

Mittlerweile wurden insgesamt zehn Naturstoffe isoliert und charakterisiert, die zur Familie der Salarine gehören (Abbildung 14). Am häufigsten vertreten sind verwandte Strukturen zu Salarin A (**102**). Denn auch Salarin D (**105**), Salarin E (**106**), Salarin G (**108**) und Salarin H (**109**) weisen eine Trisacylaminfunktion oder eine davon abgeleitete Struktur auf. Bei **108** und **109** ist im Vergleich zu **102** nur die Seitenkette verändert, denn das Vinylepoxid wurde in beiden Fällen geöffnet. Salarin F (**107**) und Salarin I (**110**) weisen wie Salarin C (**103**) eine Oxazolfunktion auf und unterscheiden sich nur in der Seitenkette. Auch hier wurde das Vinylepoxid geöffnet. Salarin B (**104**) und Salarin J (**111**) weisen eine modifizierte Trisacylaminfunktion auf. Das Vinylepoxid ist auch bei diesen beiden Strukturen geöffnet worden. Allerdings wurde dabei ein Tetrahydrofuranring mit C14 des Makrozyklus gebildet.

[97] H. Wasserman, R. J. Gamble, M. J. Pulwer, *Tetrahedron* **1981**, 37, 4059-4067.

[98] R. Iesce, M. L. Graziano, G. Cimminiello, F. Cermola, M. Parrilli, R. Scarpati, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1991**, 2, 1085-1089.

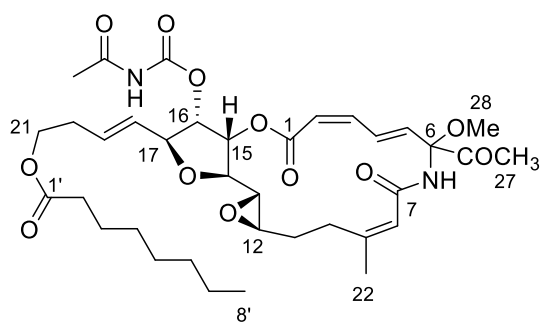
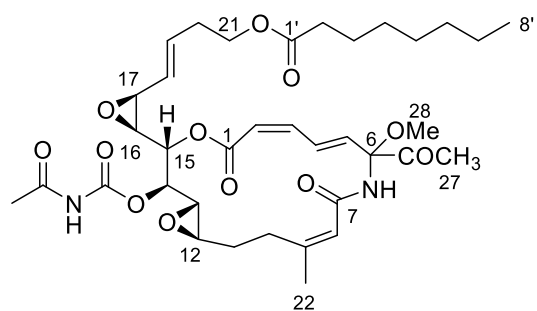
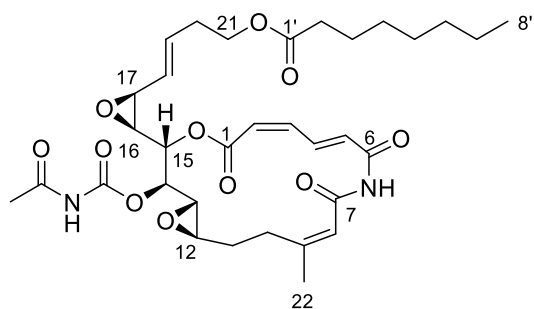
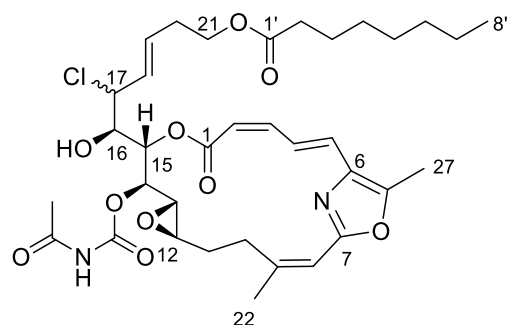
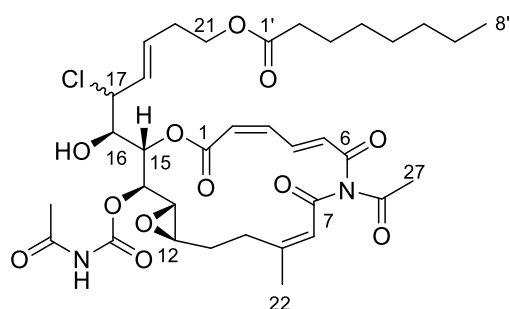
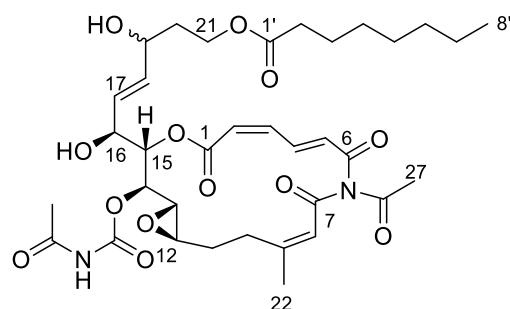
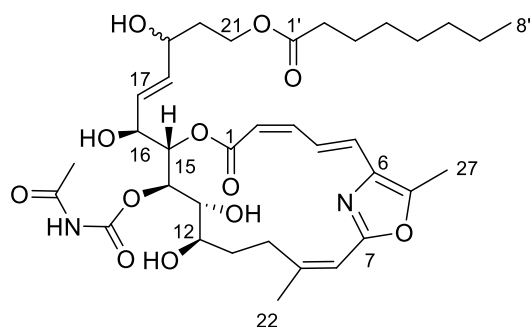
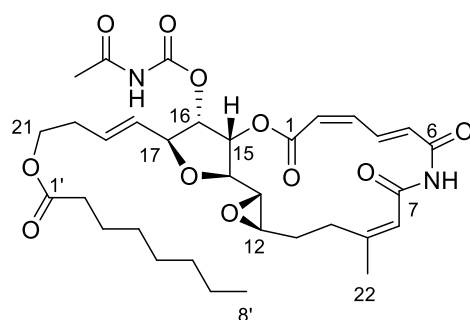
Salarin B (**104**)Salarin D (**105**)Salarin E (**106**)Salarin F (**107**)Salarin G (**108**)Salarin H (**109**)Salarin I (**110**)Salarin J (**111**)

Abbildung 14. Weitere Salarine und ihre Struktur.

Alle Salarine wurden auf ihre biologische Aktivität gegenüber menschlichen Krebszelllinien untersucht.^[92] Salarin C (**103**) war bei diesen Untersuchungen die mit Abstand wirksamste Verbindung der Salarine. Es ist zytotoxisch gegenüber mehreren Zelllinien und hemmte die Proliferation von den menschlichen Leukämiezelllinien K562 und UT-7 dosisabhängig.

So wurde das Zellwachstum von UT-7 und von K562 bei Konzentrationen von 1 μM bzw. 0.1 μM zu 50% gehemmt. Die aus Mäusen stammende pro-B Zelllinie Ba/F3 erwies sich als noch empfindlicher gegenüber **103** und bei Konzentrationen von 0.1 μM wurde das Zellwachstum komplett eingestellt. Die Aktivität gegenüber der K562 Zelllinie wurde in weiteren Experimenten untersucht. Salarin C (**103**) verringerte die Zellviabilität und induzierte Apoptose. Ein MTT-Test aller Salarine ergab, dass keine lebensfähigen Zellen mehr vorhanden waren, wenn K562 Zellen mit **103** bei 1 μM Konzentration inkubiert wurden. Die Salarine B (**104**), D (**105**), E (**106**), H (**109**) und J (**111**) verringerten die Zellviabilität um immerhin 40-60% während die restlichen Salarine A, F, G und I (**102**, **107**, **108** und **110**) so gut wie keine Veränderung bewirkten.^[91] Diese Untersuchungen stärkten die Aussage, dass Salarin C (**103**) der wirksamste Wachstumshemmer unter den Salarinen ist. Es konnte weiter gezeigt werden, dass der Effekt von **103** Dosis und Zeitabhängig ist. Bei hohen Konzentrationen von Salarin C (**103**, 0.1-0.05 μM) konnte nach 24 h bis zu 30% Zellapoptose nachgewiesen werden, während nach 72 h keine lebenden Zellen mehr beobachtet wurden. Bei geringeren Konzentrationen (1-10 nM) konnten die Inhibition des Zellwachstums und eine Anhäufung der Zellen in der G2/M Phase des Zellzyklus beobachtet werden. Der Effekt auf die K562 Zellen trat bereits irreversibel nach kurzer Inkubationszeit auf. So konnte bei Zellen, die für 4 h mit Salarin C (**103**) und dann weitere 16 h ohne **103** inkubiert worden waren, die gleiche Salarin C-induzierte Apoptose beobachtet werden wie für Zellen, die 20 h durchgehend mit dem Wirkstoff behandelt worden waren.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Salarin C (**103**) die Vorläuferform des Proteins Caspase-3 in die aktive Form spaltet. Dieses Protein nimmt eine zentrale Rolle in der Ausführungsphase von Zellapoptose ein.^[99] Die Salarine B, D, E, H und J (**104**, **105**, **106**, **108**, und **111**) reduzierten zwar auch die Zellviabilität, aber führten nicht zur Spaltung von Caspase-3. Die Salarine B, E und J (**104**, **105** und **111**) führten zu einer Hochregulierung des CDK-Inhibitors 1 (p21), also eines Inhibitors von Cyclin-abhängigen Kinasen. Dies führte zu einem Stillstand des Zellzyklus in der G1 Phase und wies darauf hin, dass diese Salarine einen anderen Wirkmechanismus aufweisen als **103**.

Salarin C (**103**) führte auch bei HeLa-Zellen (Gebärmutterhalskrebs) bereits nach 4 h Inkubationszeit zur Spaltung von Caspase-3. Für HeLa als auch für K562 Zellen konnte zudem die Freisetzung von Cytochrom C, welches in den Mitochondrien vorkommt, beobachtet werden. Kashman et al schlussfolgerten, dass die Mitochondrien geschädigt worden sein könnten. Ob diese jedoch das primäre oder sekundäre Target von Salarin C (**103**) sind, ist bisher nicht bekannt.^[92]

[99] A. G. Porter, R. U. Jänicke, *Cell Death Differ.* **1999**, *6*, 99-104.

Die hohe Aktivität gegenüber der K562 Zelllinie macht Salarin C (**103**) als mögliche Leitstruktur für die Wirkstoffforschung interessant. Denn K562 ist eine chronische myeloische Leukämie-Zelllinie (CML) mit einer hohen Wachstumsrate.^[100] Die CML gehört zu den myeloproliferativen Neoplasien, Erkrankungen, welche aus einer Störung der hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark resultieren. Sie wurden bisher erfolgreich mit Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt, und der medizinische Standard ist aktuell Imatinib.^[101]

Allerdings kommt es immer wieder zum Rückfall nach Beendigung der Therapie, durch minimale Resterkrankung, (minimal residual disease, MRD) also kleinen Rückständen an Leukämiezellen im Patienten.^[102] Verantwortlich dafür könnten Leukämienstammzellen sein, welche gegenüber der Tyrosinkinase-Inhibitoren Resistenzen aufweisen und somit die Behandlung überstehen.^[103] Der exakte Mechanismus dieser Resistenz ist nicht bekannt, allerdings konnte durch Rovida et al. gezeigt werden, dass einige CML-Zellen eine höhere Widerstandskraft gegenüber Imatinib aufweisen, da ihnen das Zielmolekül des Tyrosinkinase-Inhibitors fehlt.^[104] Aus klinischen Daten geht hervor, dass in den meisten Fällen ein Rückfall der Erkrankung nach Behandlung mit Imatinib mit Zellen auftrat, die einen Wildtyp der Tyrosinkinase aufwiesen. Das deutet darauf hin, dass die Resistenz auf erhöhter Widerstandskraft der Zellen beruht und nicht durch Mutation hervorgerufen wurden.^[105] Eine solche Unempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff kann vermutlich nicht durch neu entwickelte Tyrosinkinase-Inhibitoren überwunden werden.^[106]

-
- [100] a) B. B. Lozzio, C. B. Lozzio, *Int. J. Cancer* **1977**, *19*, 136; b) E. Klein, H. Ben-Bassat, H. Neumann, P. Ralph, J. Zeuthen, A. Polliack, F. Vánky, *Int. J. Cancer* **1976**, *18*, 421-431.
- [101] E. Abruzzese, M. Breccia, R. Latagliata, *BioDrugs* **2014**, *28*, 17-26; Korrektur: E. Abruzzese, M. Breccia, R. Latagliata, *BioDrugs* **2014**, *28*, 325.
- [102] a) M. Tang, J. Foo, M. Gönen, J. Guilhot, F.-X. Mahon, F. Michor, *Haematologica* **2012**, *97*, 1553-1561; b) J. Cortes, S. O'Brien, H. Kantarjian, *Blood* **2004**, *104*, 2204-2205; c) M. Breccia, G. Alimena, *Cancer Lett.* **2014**, *347*, 22-28.
- [103] a) S. M. Graham, H. G. Jørgensen, E. Allan, C. Pearson, M. J. Alcorn, L. Richmond, T. L. Holyoake, *Blood* **2002**, *99*, 319-325; b) Y. Hu, S. Swerdlow, T. M. Duffy, R. Weinmann, F. Y. Lee, S. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 16870-16875; c) A. S. Corbin, A. Agarwal, M. Loriaux, J. Cortes, M. W. Deininger, B. J. Druker, *J. Clin. Invest.* **2011**, *121*, 396-409; d) A. Hamilton, G. V. Helgason, M. Schemionek, B. Zhang, S. Myssina, E. K. Allan, F. E. Nicolini, C. Müller-Tidow, R. Bhatia, V. G. Brunton, S. Koschmieder, T. L. Holyoake, *Blood* **2012**, *119*, 1501-1510; e) H. Zhang, S. Li, *Protein Cell* **2013**, *4*, 186-196.
- [104] a) M. G. Cipolleschi, E. Rovida, P. Dello Sbarba, *Curr. Pharm. Des.* **2013**, *19*, 5374-5383; b) E. Rovida, I. Marzi, M. G. Cipolleschi, P. Dello Sbarba, *Hypoxia* **2014**, *2*, 1-10; c) E. Rovida, S. Peppicelli, S. Bono, F. Bianchini, I. Tusa, G. Cheloni, I. Marzi, M. G. Cipolleschi, L. Calorini, P. Dello Sbarba, *Cell Cycle* **2014**, *13*, 1369-1375.
- [105] a) F.-X. Mahon, D. Réa, J. Guilhot, F. Guilhot, F. Huguet, F. Nicolini, L. Legros, A. Charbonnier, A. Guerci, B. Varet, G. Etienne, J. Reiffers, P. Rousselot, *Lancet Oncol.* **2010**, *11*, 1029-1035; b) H. Modi, T. McDonald, S. Chu, J. K. Yee, S. J. Forman, R. Bhatia, *Blood* **2007**, *109*, 5411-5421.
- [106] H. König, M. Holtz, H. Modi, P. Manley, T. L. Holyoake, S. J. Forman, R. Bhatia, *Leukemia* **2008**, *22*, 748-755.

Inkubation der CML-Zellen in einer Atmosphäre mit stark verminderter Sauerstoffkonzentration simuliert wachstumsunterdrückende Bedingungen. Rovida et al. zeigten, dass unter diesen Bedingungen die cancerogene Tyrosinkinase nicht gebildet wird und Kulturen entstehen, die ohne dieses Protein lebensfähig sind.

Diese Zellen weisen kein Zielmolekül mehr für einen möglichen Inhibitor auf. Die Leukämienstammzellen leben im Knochenmark ebenfalls unter hypoxischen Bedingungen und könnten deshalb eine erhöhte Widerstandskraft gegenüber den Tyrosinkinase-Inhibitoren aufweisen.^[107]

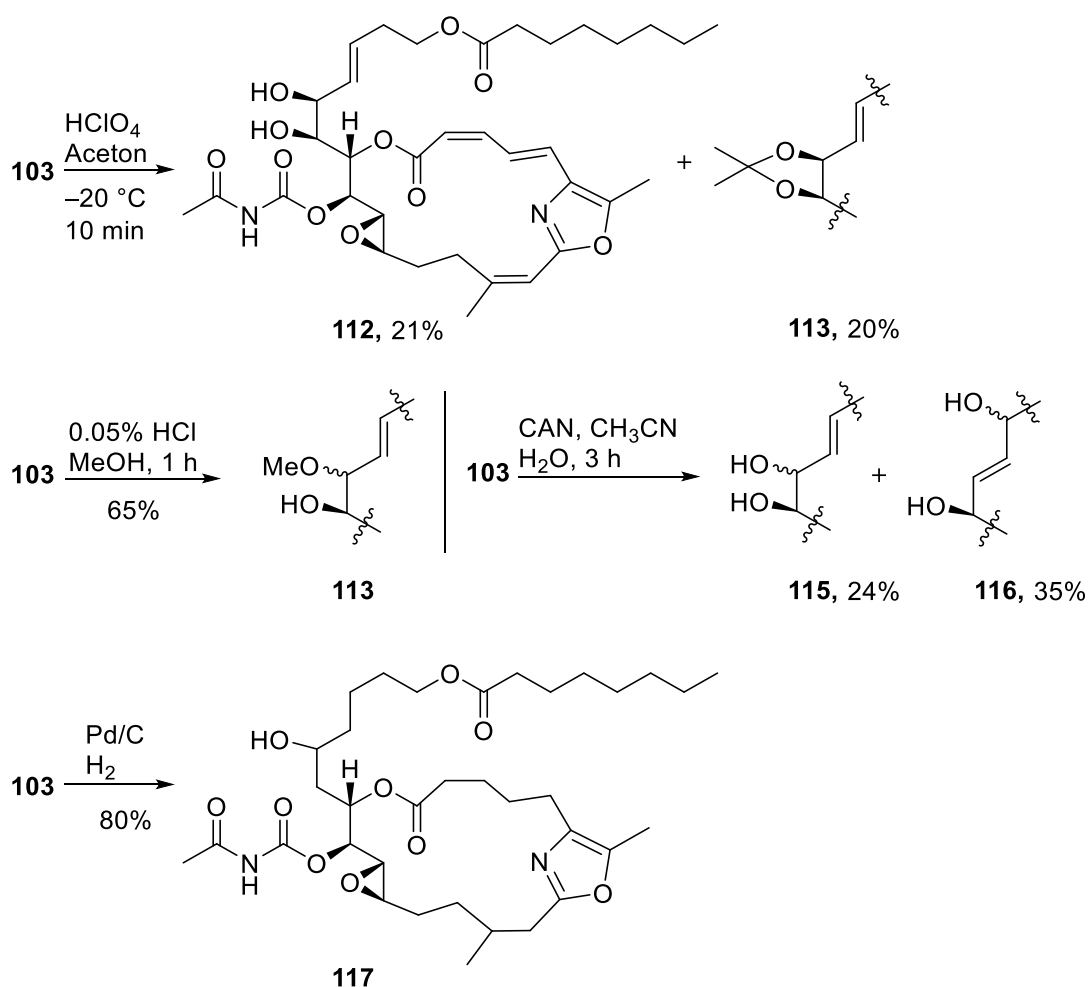
Rovida et al. fanden bei ihren Untersuchungen heraus, dass Salarin C (**103**) die Aufrechterhaltung von Tyrosinkinase-abhängiger Signalübertragung der CML-Zellen auch bei wachstumshemmenden Bedingungen erzwingt und somit deren Sensibilität gegenüber Imatinib erhält.^[108] Somit könnte es dazu eingesetzt werden, die gegenüber Tyrosinkinase-Inhibitoren widerstandsfähigen CML-Zellen zu bekämpfen. Es wurde auch gezeigt, dass Salarin C (**103**) mitotischen Zellzyklus-Arrest verhängt, Apoptose induziert und die DNA schädigt. Zugleich hemmt es das Stammzellpotential von CML-Zellen bei niedriger Sauerstoffkonzentration.

2.2.1 Derivatisierungen und Untersuchungen zur Struktur-Wirkungs-Beziehung

Bisher ist keine Totalsynthese zu einem der Salarine bekannt. Jedoch führten Kashman et al. bereits ausgehend von den Naturstoffen, Derivatisierungen von Salarin A (**102**) und Salarin C (**103**) durch, um erste Einblicke in der Struktur-Wirkungs-Beziehung zu bekommen.^[109] Diese beiden Vertreter der Salarine wurden aufgrund der Instabilität von **103** gewählt, welches sich unter Einwirken von Luft und Licht in **102** umwandelt. So wurden Reaktionen mit Salarin C (**103**) mit denen von Salarin A (**102**) verglichen, um den Einfluss des Oxazolrings auf das chemische Verhalten zu ermitteln. Dabei wurde festgestellt, dass das 16,17-Vinylepoxid deutlich reaktiver als das im Makrozyklus befindliche 12,13-Epoxid ist. Dadurch werden regioselektive Reaktionen erlaubt.

-
- [107] a) Z. Ivanovic, *J. Cell. Physiol.* **2009**, *219*, 271-275; b) I. G. Winkler, V. Barbier, R. Wadley, A. C. Zannettino, S. Williams, J. P. Lévesque, *Blood* **2010**, *116*, 375-385; c) J. P. Lévesque, I. G. Winkler, *Curr. Opin. Hematol.* **2011**, *18*, 220-225; d) C. Nombela-Arrieta, G. Pivarnik, B. Winkel, K. J. Canty, B. Harley, J. E. Mahoney, S.-Y. Park, J. Lu, A. Protopopov, L. E. Silberstein, *Nat. Cell Biol.* **2013**, *15*, 533-543; e) J. A. Spencer, F. Ferraro, E. Roussakis, A. Klein, J. Wu, J. M. Runnels, W. Zaher, L. J. Mortensen, C. Alt, R. Turcotte, R. Yusuf, D. Côté, S. A. Vinogradov, D. T. Scadden, C. P. Lin, *Nature* **2014**, *508*, 269-273.
- [108] E. Del Poggetto, M. Tanturli, N. Ben-Califa, A. Gozzini, I. Tusa, G. Chelonie, I. Marzi, M. G. Cipolleschi, Y. Kashman, D. Neumann, E. Rovida, P. Dello Sbarba, *Cell Cycle* **2015**, *14*, 3146-3154.
- [109] L. G. Zur, A. Bishara, M. Akinin, D. Neumann, N. Ben-Califa, Y. Kashman, *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 4487-4509.

Das Vinylepoxid konnte selektiv unter sauren Reaktionsbedingungen geöffnet werden. Wurde Salarin C (**103**) mit Perchlorsäure in Aceton umgesetzt, konnten in geringer Ausbeute das Diol **112** und das Acetonid **113** isoliert werden. Bei der Reaktion von **103** mit Salzsäure in Methanol wurde ebenfalls das Vinylepoxid geöffnet, allerdings das Methoxyderivat **113** gebildet. Der Umsatz von **103** mit Cerammoniumnitrat (CAN) ergab, wie erwartet,^[110] das korrespondierende Diol **115**. Allerdings konnte zusätzlich die Bildung des umgelagerten allylischen Diols **116** beobachtet werden. In allen Versuchen wurde nach Kashman et al. nur das Vinylepoxid geöffnet und alle anderen funktionellen Gruppen, wie die $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Esterfunktion und das Epoxid im Makrozyklus, blieben unverändert.



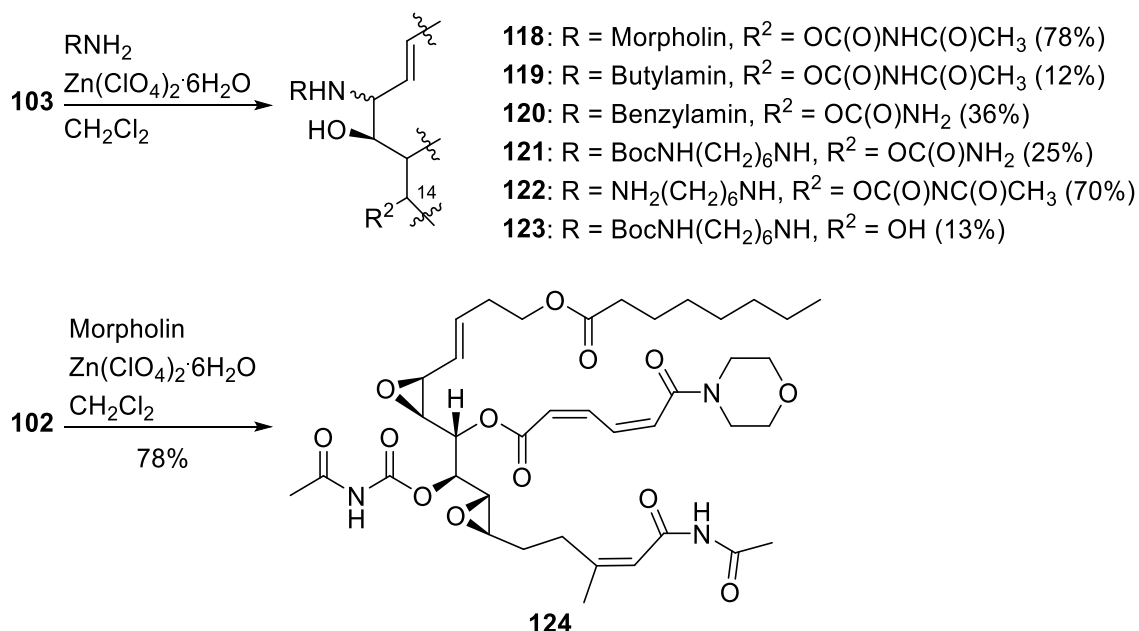
Schema 23. Öffnen des Vinylepoxids unter sauren Reaktionsbedingungen und mittels Hydrierung.

[110] R. J. Hanson, M. Troussier, C. Uyanik, F. Viel, *J. Chem. Res. Synop.* **1998**, 118-119.

Die Hydrierung von **103** mit Palladium auf Kohle bewirkte neben der Sättigung der vier Doppelbindungen auch eine selektive Öffnung des Vinylepoxids zum 17-Hydroxyderivat **117**, wobei der Oxazolring intakt blieb (Schema 23).

Mit Zinkperchlorathexahydrat konnte das Vinylepoxid in Salarin C (**103**) ebenfalls selektiv geöffnet werden. Durch Zugabe von Aminen konnten so eine Reihe von 16-Hydroxy-17-Aminderivate **118** - **123** für weitere Untersuchungen zur Bioaktivität hergestellt werden (Schema 24). Aber neben dem Vinylepoxid reagierte unter diesen Bedingungen teilweise auch das Acetylcarbamat, welches in **120** und **121** desacetyliert oder in **123** gänzlich abgespalten wurde.

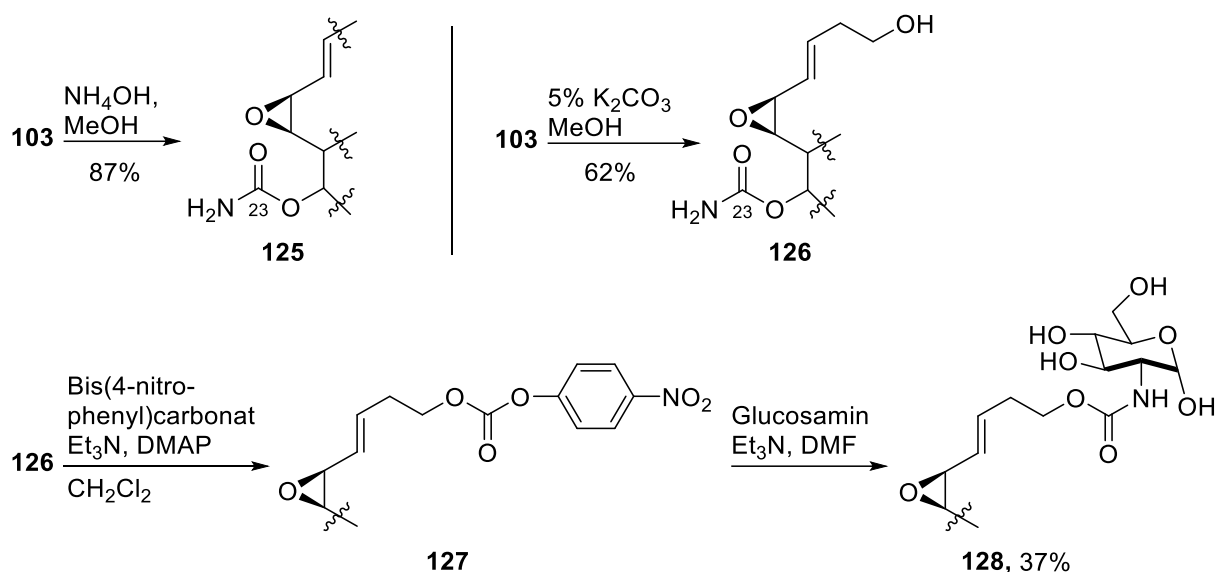
Salarin A (**102**) verhielt sich unter diesen Reaktionsbedingungen komplett anders als **103**. Das Vinylepoxid blieb intakt, während das Trisacylamin reagierte und so der Makrozyklus zum 6-Morpholinderivat **124** geöffnet wurde (Schema 24).



Schema 24. Reaktionen von Salarin A (**102**) und C (**103**) mit Zinkperchlorat und Aminen.

Ein Derivat mit erhöhter Polarität sollte unter basischen Bedingungen hergestellt werden. Dazu wurde Salarin C (**103**) zum einen mit Ammoniumhydroxid und zum anderen mit Kaliumcarbonat zu Verbindung **125**, bzw. **126** umgesetzt (Schema 25). In beiden Fällen war das Vinylepoxid stabil, aber die Acetylcarbamatfunktion wurde desacetyliert. Im Fall von Kaliumcarbonat konnte zusätzlich eine Verseifung des Caprylsäureesters zum Alkohol **126** beobachtet werden. Auch unter diesen Bedingungen reagierte Salarin A (**102**) anders als **103**. Anstelle der Acetylcarbamatseitenkette wurde bei Umsetzung mit Ammoniumhydroxid das Trisacylamin desacetyliert, und nach längerer Reaktionszeit in Methanol wurde der Makrozyklus zum C6-Methylester-C7-Amid gespalten (nicht abgebildet). Alle anderen funktionellen Gruppen des Moleküls blieben erhalten.

Der primäre Alkohol **126** wurde für die Synthese eines Derivats mit erhöhter Polarität eingesetzt und wurde zunächst als *p*-Nitrophenylcarbonat **127** aktiviert und anschließend mit Glucosamin zu **128** umgesetzt (Schema 25).



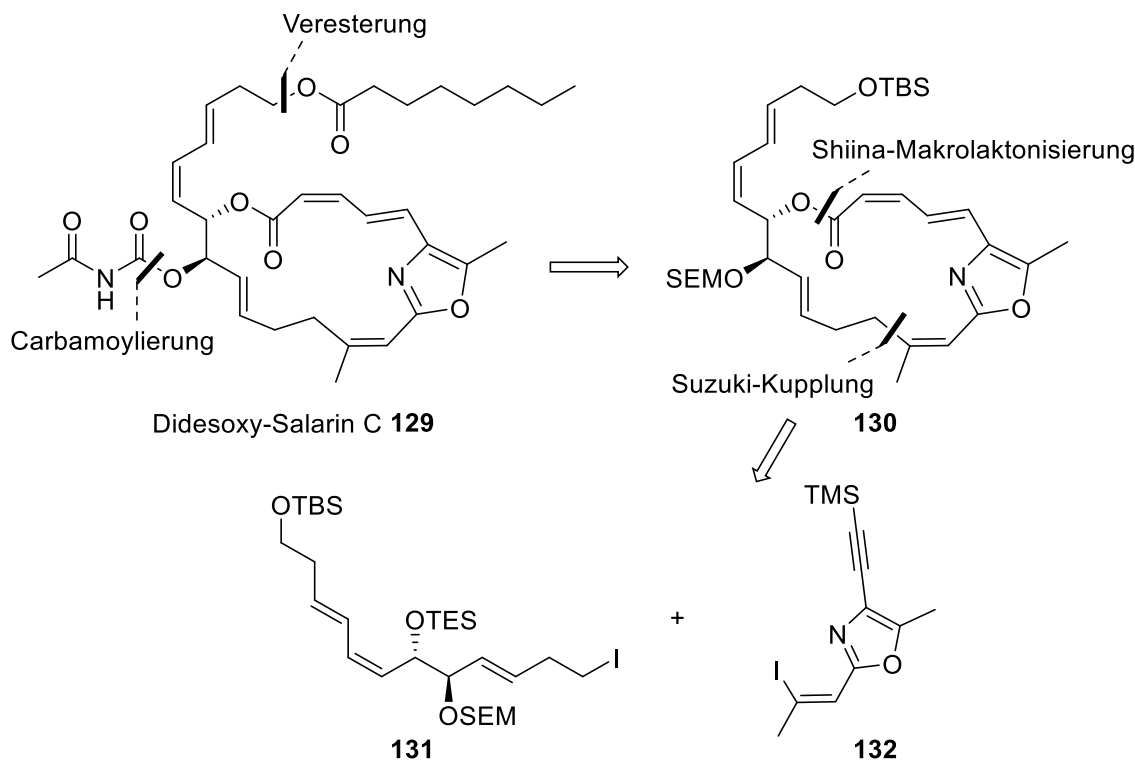
Schema 25. Verhalten von Salarin C (**103**) unter basischen Reaktionsbedingungen.

Mit den Proben der Salarine A – J (**102** – **111**) und mit den von Kashman et al. hergestellten Derivaten konnte ein erster Einblick in Struktur-Wirkungs-Beziehungen durch Untersuchungen zur in vitro Hemmung des K562 Zellwachstums erhalten werden.

Zuvor wurde schon festgestellt, dass Salarin C (**103**) eine deutlich höhere Wirksamkeit aufweist als Salarin A (**102**), wodurch gefolgert werden kann, dass der Oxazolring ein wichtiger Bestandteil des Pharmakophors ist. Da aber die Salarine F (**107**) und I (**110**), welche ebenfalls einen Oxazolring, dafür aber kein Vinylepoxid aufweisen, eine geringere wachstumshemmende Wirkung aufweisen, scheint auch diese Funktion für die biologische Aktivität von Bedeutung zu sein. Dies zeigte auch die Untersuchung der Salarin C-Derivate **112** – **118** bei denen das Vinylepoxid selektiv geöffnet worden war. Sie wiesen eine deutlich verminderte biologische Aktivität auf. Allerdings gab es eine Ausnahme, denn das 16-Hydroxy-17-butylaminderivat **119** erreichte eine Reduzierung der K562 Zellviabilität um 90%. Die Desacetylierung der Acetylcarbamatsfunktion minderte die Aktivität kaum, genauso wie der Verlust des Caprylsäureesters, denn der primäre Alkohol **126** wies fast die gleiche biologische Aktivität wie der Naturstoff **103** auf. Auch das Glucosaminderivat **128** behielt eine vergleichbare Aktivität bei. Die Seitenkette eignet sich somit als guter Ansatzpunkt, um strukturelle Änderungen durchzuführen und die Eigenschaften des Moleküls, z. B. die Wasserlöslichkeit, zu variieren und dabei die biologische Aktivität zu erhalten.

2.2.2 Bisherige Arbeiten zu einer Synthese von Salarin C

Während der Arbeiten zu dieser Dissertation, veröffentlichten Altmann et al. ihre modulare Synthese eines Epoxid-freien Salarin C-Derivats **129** (Schema 26).^[111]



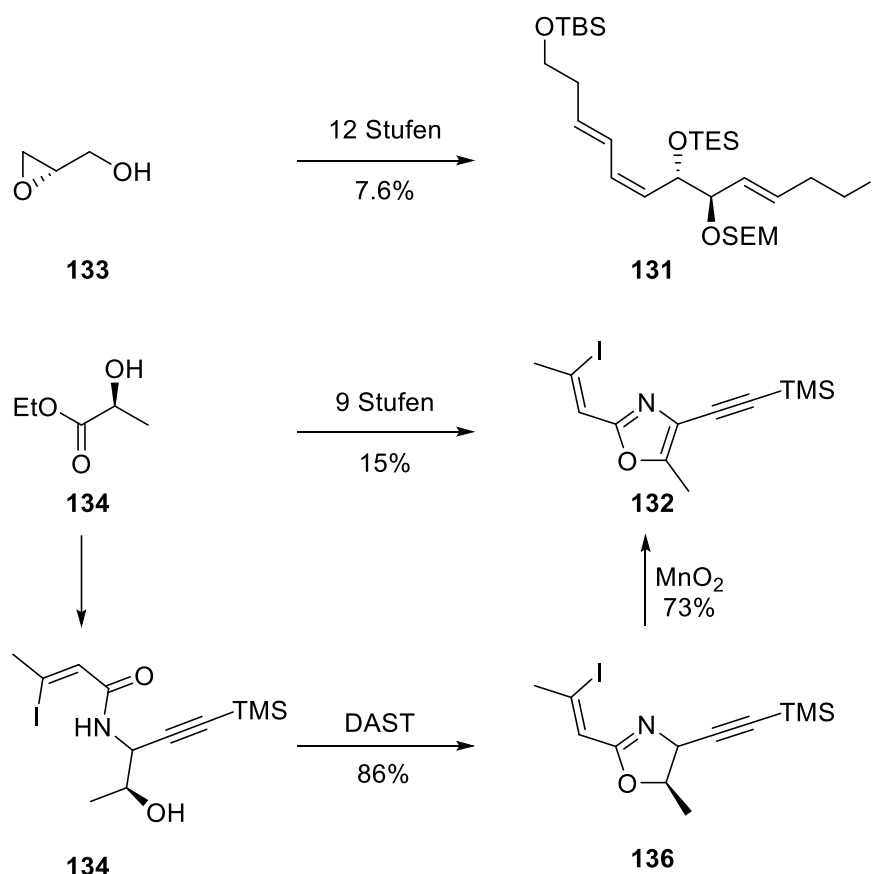
Schema 26. Bausteine zur Darstellung von Didesoxy-Salarin C (**129**).

Die Retrosynthese sah vor, zunächst das Makrolakton **130** aufzubauen. Dieses sollte in das Didesoxy-Salarin C-Derivat **129** überführt werden. Geplant war dies durch Entschützung des primären Alkohols und Veresterung mit Caprylsäure, gefolgt von Entschützung und Carbamoylierung des sekundären Alkohols zu erreichen (Schema 26). Altmann et al. planten, den Makrozyklus mittels Shiina-Makrolaktonisierung zu schließen. Der Ringschlussvorläufer sollte zuvor aus dem Alkyljodid **131** und dem Vinyljodid **132** in einer Suzuki-Kupplung, gefolgt vom Aufbau der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Carbonsäurefunktion, gebildet werden.

Die Synthese des Bausteins **131**, welcher die C14 und C15 Stereozentren des Naturstoffs enthält, gelang ausgehend von (*S*)-Glycidol **133** in zwölf Stufen (Schema 27). Beginnend mit (*S*)-Ethyllaktat **134** wurde in neun Stufen der Oxazolbaustein **132** dargestellt. Zum Aufbau der Oxazolfunktion wurde aus dem Hydroxyamid **135** zunächst, nach einer Methode von Wipf und Williams, mit DAST das Oxazolin **136** gebildet.^[112] Dieses wurde anschließend durch Oxidation mit Mangan(IV)-oxid in das Oxazol **132** überführt.

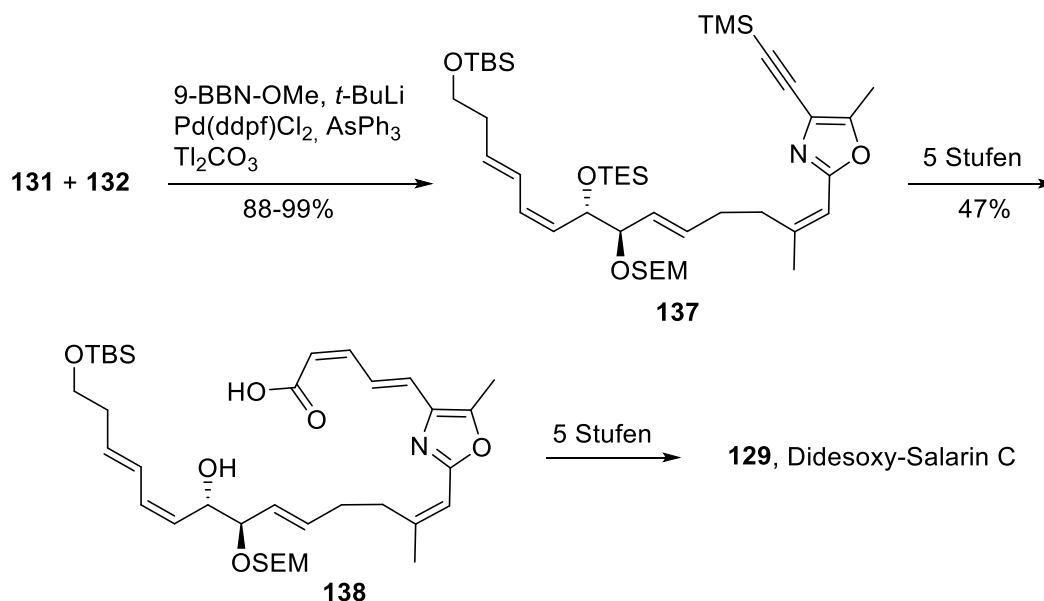
[111] R. Schrof, K.-H. Altmann, *Org. Lett.* **2018**, 20, 7679-7683.

[112] A. J. Phillips, Y. Uto, P. Wipf, M. J. Reno, D. R. Williams, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1165-1168.



Schema 27. Synthese von Alkylidod **131** ausgehend von (S)-Glycidol (**133**) und Darstellung von Vinylidod **132** beginnend mit (S)-Ethyllaktat **134**.

Zur Verknüpfung der beiden Iodide **131** und **132** mussten viele Reaktionsbedingungen getestet werden, doch sie gelang schließlich sehr elegant mittels modifizierter Suzuki-Kupplung und ergab **137** in sehr guter Ausbeute (Schema 28). Nach weiteren zehn Stufen, die unter anderem eine Makrolaktonisierung der Hydroxycarbonsäure **138** unter Shiina-Bedingungen beinhalteten, wurde das Didesoxy-Salarin C-Derivat **129** gebildet. Die längste lineare Sequenz beläuft sich auf 23 Stufen und verläuft in einer Gesamtausbeute von 1.0%. Während der Synthese wurden immer wieder Isomerisierungen des Diensystems der Seitenkette beobachtet, zudem erwiesen sich alle makrozyklischen Verbindungen als sehr instabil, und es gelang nicht, **129** in den Naturstoff zu überführen.



Schema 28. Verknüpfung der Bausteine **131** und **132** mittels Suzuki-Kupplung zur Hydroxycarbonsäure **138**, welche in das Epoxid-freie Salarin C-Derivat **129** überführt wurde.

4. Ziele der Arbeit

Zu Beginn dieser Arbeit waren keine Syntheseansätze zu einem der Salarine bekannt. Deshalb bildete die Frage, ob und wie eine Synthese von Salarin C (**103**) erfolgen könnte, den Kern der Forschung. Ein wichtiges Synthesziel stellte der Aufbau des makrozyklischen Kohlenstoffgerüsts von Salarin C dar. Dieser sollte möglichst modular erfolgen, um weitere Arbeiten zu Derivatisierungen und somit der Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu ermöglichen.

Auch die Stabilität des Naturstoffs **103** sollte untersucht werden. Salarin C (**103**) hat unter Einwirkung von Licht und Luft eine Halbwertszeit von etwa 24 h und wird zum nahezu inaktiven Salarin A (**102**) oxidiert.^[90] Es war vorgesehen, eine Studie zur Oxidation der Oxazoleilstruktur von **103** mit Singulett-Sauerstoff durchzuführen. Ein weiteres Ziel war es, zu überprüfen, ob diese Reaktion einen Zugang zu Salarin A (**102**) ermöglichen würde und eine Syntheseroute für beide Naturstoffe genutzt werden könnte.

III. Ergebnisse und Diskussion

1. Syntheseplanung

Die Synthese des marinen Naturstoffs Salarin C (**103**) sollte modular erfolgen. Hierfür war geplant, zunächst den Makrozyklus **139** aufzubauen, welcher das Kohlenstoffgerüst des Naturstoffs bis C18 beinhielte (Schema 29). Durch Epoxidierung, Einführung der Acetylcarbamatfunktion und Erweiterung der Seitenkette mittels Takai-Olefinierung, gefolgt von Stille-Kupplung mit der Organozinn-Verbindung **140** sollte der Makrozyklus **139** in das Zielmolekül **103** überführt werden. Das Ziel des späten Anbaus, sowohl der Seitenkette als auch der Acetylcarbamatfunktion, war es, einen einfachen Zugang zu neuen Salarin C-Derivaten zu ermöglichen, ohne die Synthesestrategie zum Aufbau des Makrozyklus **139** variieren zu müssen. Die Einführung der Epoxide sollte möglichst am Ende der Syntheseroute stehen, da Epoxide im Allgemeinen, besonders aber Vinylepoxide, sehr reaktive Teilstrukturen sind, die sehr empfindlich auf saure Bedingungen reagieren.^[113] Die Planung sah vor, die Epoxide mittels doppelter Sharpless-Epoxidierung der Alkenfunktionen an C12/C13 und C16/17 einzuführen. Die Hydroxygruppe an C14 sollte die Regioselektivität dieser substratkontrollierten Epoxidierung steuern.^[114]

Die Retrosynthese sah vor, dass das Makrolakton **139** aus den zwei Fragmenten **141** und **142** aufgebaut werden sollte, welche durch eine Negishi-Kupplung^[115,116] miteinander verbunden würden. Der Ringschluss sollte schließlich mit einer Yamaguchi-Veresterung vollführt werden.^[117] Geplant war, die beiden Fragmente **141** und **142** aus vier Bausteinen aufzubauen. Diese sollten durch Julia-Kocieński-Olefinierung von **143** und **144**,^[118,119] sowie Stille-Kupplung von **145** und **146**,^[115,116,120] zur West- bzw. Osthälfte verknüpft werden.

[113] J. He, J. Ling, P. Chiu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8037-8128.

[114] a) Y. Gao, R. Hanson, J. Klunder, S. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780; b) S. Yoshida, M. Asano, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7243-7246.

[115] K. Lee, C. M. Counciller, J. P. Stambuli, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1457-1459.

[116] C. M. Counciller, C. C. Eichmann, N. Proust, J. P. Stambuli, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 79-83.

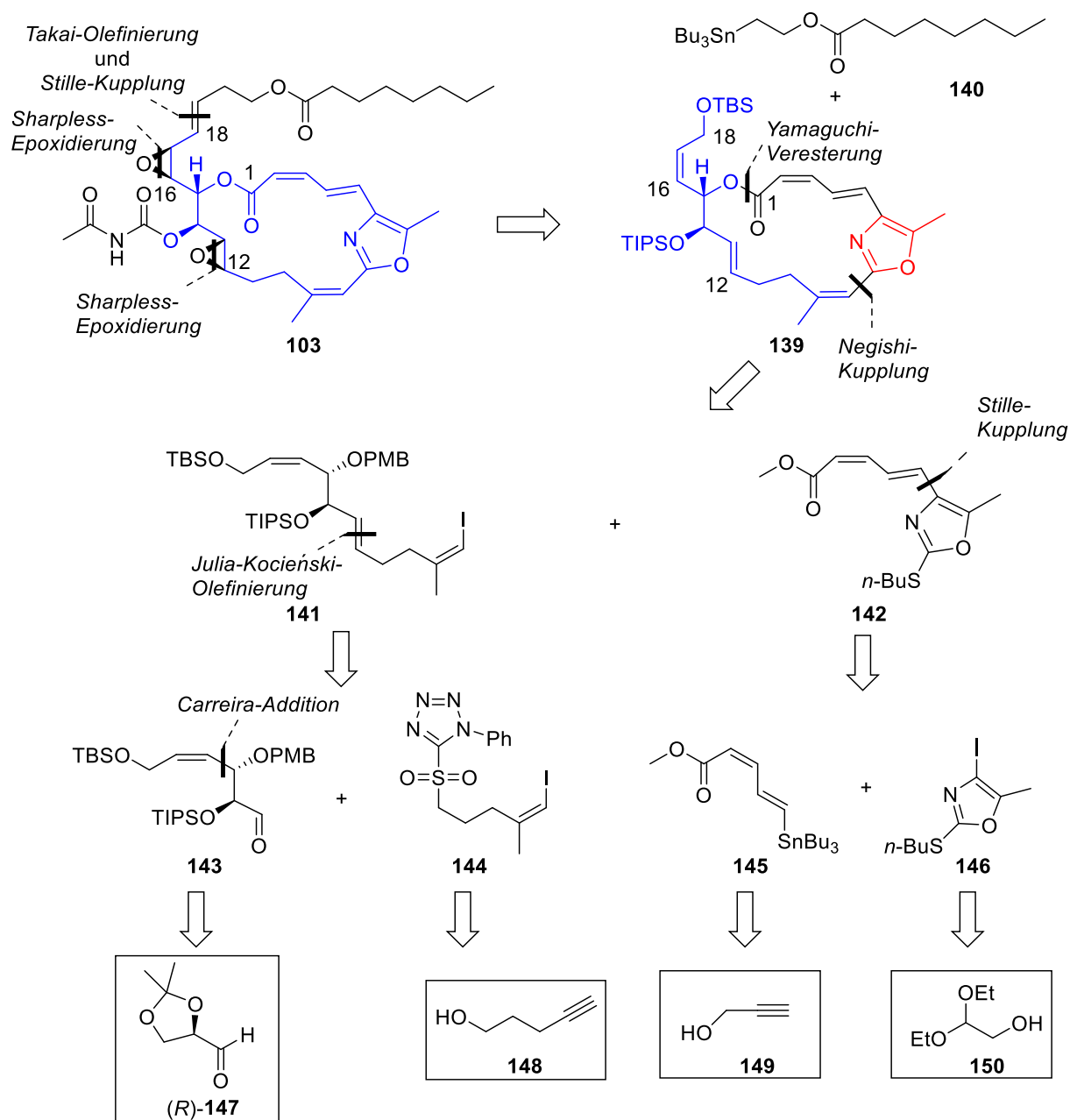
[117] a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993; b) Y. Kawanami, Y. Dainobu, J. Inanaga, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 943-944; c) O. Lepage, E. Jattnig, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15970-15971.

[118] a) M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833-4836; b) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocieński, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26-28; c) P. Liu, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772-10773.

[119] M. J. Schnermann, F. A. Romero, I. Hwang, E. Nakamura-Ogiso, T. Yagi, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11799-11807.

[120] a) J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813-817; b) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.

Der Baustein **143**, der die beiden stereogenen Zentren des Makrozyklus **139** enthalten würde, sollte durch Carreira-Addition des literaturbekannten (*R*)-Glyceraldehyd-Ketals **147**^[121] und Propargylalkohol **149** erhalten werden.^[122]



Schema 29. Ursprünglicher Retrosyntheseansatz zur Darstellung von Salarin C (**103**).

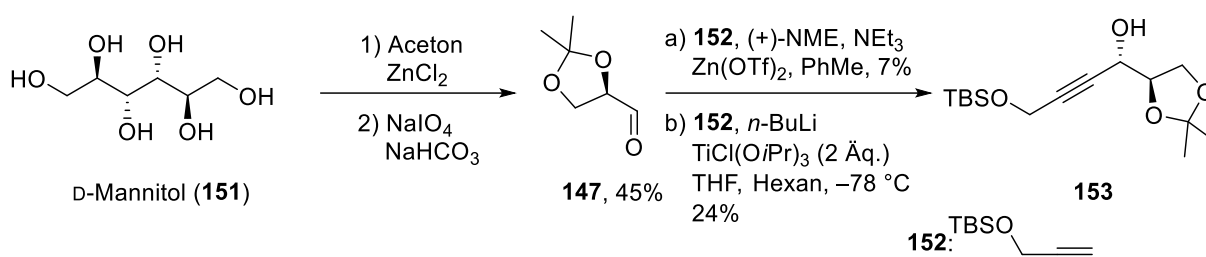
- [121] a) D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954-974; b) C. R. Schmid, J. D. Bryant, *Org. Synth.* **1995**, *72*, 6-10; c) J. Cossy, I. Pevet, C. Meyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *15*, 2841-2850; d) E. S. De Alvarenga, V. M. T. Carneiro, F. O. Silvério, W. A. Saliba, *J. Chil. Chem. Soc.* **2006**, *51*, 986-988.
- [122] a) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806-1807; b) D. Boyall, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605-2606; c) Y. Georges, Y. Allenbach, X. Ariza, J.-M. Campagne, J. Garcia, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7387-7390; d) J. Boyer, Y. Allenbach, X. Ariza, J. Garcia, Y. Georges, M. Vicente, *Synlett* **2006**, *12*, 1895-1898; e) N. Maezaki, M. Yano, Y. Hirose, Y. Itoh, T. Tanaka, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10361-10378.

Die Synthesestrategie sah vor, das Iodalken **144** ausgehend von 4-Pentin-1-ol (**148**) durch eine zirkoniumkatalysierte Carboaluminierung nach Negishi et al. herzustellen.^[123] Das literaturbekannte Vinylstannan **145** könnte aus Propargylalkohol **149** aufgebaut werden.^[124] Die Synthese des Oxazolbausteins **146** würde nach Watanabe mit Glycolaldehyddiethylacetal (**150**) starten.^[115,125,126]

1.1 Aufbau der Tetraol-Teilstruktur

1.1.1 Addition von Acetyliden an chirale Aldehyde

Die Synthese des Bausteins **143**, der die beiden Stereozentren des Makrozyklus **139** aufweist, sollte nach dem „Chiral-Pool“ Ansatz ausgehend von D-Mannitol (**151**) gestartet werden.



Schema 30. Synthese des sekundären Propargylalkohols **152** ausgehend von D-Mannitol (**151**).

D-Mannitol (**151**) wurde zunächst nach literaturbekannter Vorschrift als Acetonid geschützt und anschließend durch Periodatspaltung des Diols in den als Acetonid geschützten (*R*)-Glyceraldehyd **147** überführt (Schema 30).^[121] Durch asymmetrische Addition von TBS-geschützten Propargylalkohol **152** an Aldehyd **147** sollte in **153** ein (*S*)-konfiguriertes Stereozentrum entstehen, welches später dem Stereozentrum an C15 von Salarin C entsprechen sollte. Erste Versuche wurden mit der Carreira-Addition unternommen, bei welcher *N*-Methylephedrin (NME) und Zink(II)-triflat genutzt werden, um die Bildung des neuen Stereozentrums zu kontrollieren.^[122] In der Literatur wird diese Reaktion häufig eingesetzt, da durch das zugesetzte Enantiomer des *N*-Methylephedrins die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums gesteuert werden kann.

[123] G. Wang, E. Negishi, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1679-1682.

[124] a) M. E. Jung, L. A. Light, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851-3854; b) C. T. Brain, A. Chen, A. Nelson, N. Tanikkul, E. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1247-1250; c) X. Franci, S. L. X. Martina, J. E. McGrady, M. R. Webb, C. Donald, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7735-7740.

[125] Y. Watanabe, WO 2003006422.

[126] E. O. Onyango, J. Tsurumoto, N. Imai, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6823-6825; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6703-6705.

So kam sie in den Totalsynthese von Musclid B,^[127] Leuscandrolid A^[128] und der Epothilone A und B^[129] zum Einsatz. Im vorliegenden Fall sollte das neue Stereozentrum (*S*)-konfiguriert vorliegen, weshalb (+)-*N*-Methylephedrin eingesetzt wurde.^[122,130]

Leider schwankte die Ausbeute der Reaktion zwischen 0-56% und erbrachte im Durchschnitt nur eine Ausbeute von 7%. Eine Literaturrecherche ergab, dass auch andere Gruppen mit nicht reproduzierbaren Ergebnissen bei der Carreira-Addition zu kämpfen hatten.^[131] Das Reaktionsgemisch ist eine heterogene Mischung, und es ist möglich, dass die eigentliche Reaktion auf der Oberfläche des Zinksalzes stattfindet. Es wurde vermutet, dass die Qualität des eingesetzten Zinktriflats und die Größe der Körnung starken Einfluss auf die Ausbeute der Reaktion haben.^[132]

Eine Alternative bietet die Addition von Acetyliden an chirale Aldehyde. Gemäß dem Felkin-Anh-Modell nähert sich das Nukleophil beim Angriff auf eine Carbonyl-Gruppe bevorzugt von der Seite mit der geringsten sterischen Hinderung. Elektronenziehende Substituenten in α -Position zum Aldehyd weisen ein energetisch abgesenktes σ^* -Orbital auf, welches zum benachbarten Carbonyl- π^* -Orbital konjugiert ist. Dafür orientiert sich der elektronegative Substituent in 90°-Winkel zum Aldehyd aus. Das Nukleophil nähert sich dem Carbonyl-Kohlenstoff im Bürgi-Dunitz Winkel von 103°, um der abstoßenden Wechselwirkung mit den freien Elektronenpaaren des Carbonyl-Sauerstoffs zu entgehen. Für diesen Fall existieren zwei Varianten **154** und **155** (Abbildung 15).^[133] Der Angriff des Nukleophils erfolgt bevorzugt aus der Richtung des kleinsten Substituenten in α -Position zum Aldehyd. Die sterische Wechselwirkung zwischen Substituent und Nukleophil ist in **154** geringer als in **155**. Der Angriff am Carbonyl erfolgt in **154** über ein Wasserstoffatom, statt wie in **155** über die Methylengruppe, weshalb aus **154** das favorisierte Felkin-Produkt gebildet wird.

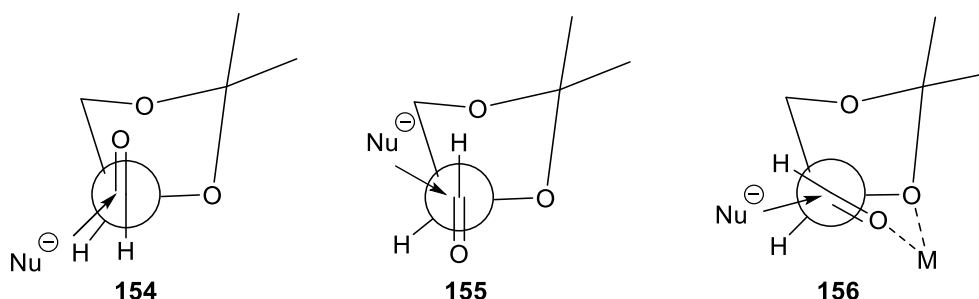


Abbildung 15. Veranschaulichung des Felkin-Anh-Modells für Glyceraldehyd **147**.

[127] M. Amador, X. Ariza, J. García, J. Ortiz, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2691-2694.

[128] A. Fettes, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9274-9283.

[129] J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3611-3612.

[130] a) E. El-Sayed, N. K. Anand, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3017-3020; b) R. S. Diez, B. Adger, E. N. Carreira, *Tetrahedron* **2002**, 58, 8341-8344.

[131] a) J. Boyer, Y. Allenbach, X. Ariza, J. García, Y. Georges, M. Vicente, *Synlett* **2006**, 1895-1898; b) F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Org. Lett.* **2005**, 7, 287-290; c) M. D. B. Fenster, G. R. Dake, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 639-649.

[132] J. E. D. Kirkham, T. D. L. Courtney, V. Lee, J. E. Baldwin, *Tetrahedron* **2005**, 61, 7219-7232.

[133] A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191-1223.

Da das Sauerstoffatom in α -Position des Glyceraldehyds **147** aber über freie Elektronenpaare verfügt, können zusammen mit den freien Elektronen der Carbonylfunktion Metallionen komplexiert werden. Es kann zur Chelatisierung kommen, wie in **156** dargestellt, welche die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums beeinflusst (Abbildung 15). Angewendet auf den Glyceraldehyd **147** wird das Felkin-Produkt durch eine *anti*-Addition gebildet und ein (S)-konfiguriertes Stereozentrum aufweisen, da das Nukleophil über den kleinsten Substituenten in α -Position, dem Wasserstoff, angreift. Die Variante in **155**, und das Cram-Chelat Produkt würden die inverse Konfiguration besitzen.

Shimizu et al. untersuchten die *anti*-selektiven Additionen an chirale Aldehyde und stellten fest, dass Tris-Alkoxytitanacetylide, welche aus Lithiumacetyliden durch Transmetallierung gewonnen wurden, eine gute *anti*-Selektivität aufweisen.^[134] Auch Trost et al. beobachteten dieses Verhalten und führten die Selektivität darauf zurück, dass das Tris-Alkoxytitanacetylid ein sterisch sehr anspruchsvolles Nukleophil und vollständig koordiniert ist. Es existiert daher keine Möglichkeit zur Chelatisierung, welche zum *syn*-Produkt führt.^[135]

Aus dem TBS-geschützten Propargylalkohol **152** wurde mit *n*-BuLi das Lithiumacetylid hergestellt, welches in situ in das Tris-Alkoxytitanacetylid überführt wurde. Dieses Acetylid wurde mit dem als Acetonid geschützten Glyceraldehyd **147** umgesetzt (Schema 30). Leider war die Ausbeute der Reaktion auch in diesem Fall gering (maximal 24%). Die Reaktion des Aldehyds **147** mit Lithiumacetylid lieferte ebenfalls kaum Produkt. Demnach lag das Problem nicht nur bei der angewendeten Methode, sondern auch beim Aldehyd **147**.^[136]

In der Tat erwies sich der als Acetonid geschützte Glyceraldehyd **147** als nicht lagerfähig. Innerhalb kürzester Zeit war eine Polymerisation des Aldehyds zu beobachten, wodurch die geringen Ausbeuten der zuvor beschriebenen Reaktionen zu erklären sind. Der Aldehyd **147** erwies sich somit als unvorteilhaft für die weitere Optimierung der Synthese. Ley et al. erzielten vergleichbare Resultate, weshalb sie an einer stabileren Variante des Glyceraldehyds forschten. Sie entwickelten den als Butan-2,3-diacetal geschützten Glyceraldehyd **158**, welcher auch in dieser Synthese als Alternative zum instabilen Glyceraldehyd **147** verwendet wurde.^[137] Durch die sterische Abschirmung des Diols wird die Polymerisation unterbunden, und das von Ley et al. entwickelte Glyceraldehyd-Derivat **158** war so auch nach monatelanger Lagerung im Tiefkühler ($-12\text{ }^{\circ}\text{C}$) stabil, wodurch sich dieses als gutes Ausgangsmaterial für die folgende Synthese eignete.

[134] M. Shimizu, M. Kawamoto, Y. Niwa, *Chem. Commun.* **1999**, 1151-1152.

[135] B. M. Trost, Z. T. Ball, K. M. Laemmerhold, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10028-10038.

[136] a) L. W. Hertel, C. S. Grossman, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 151-154; b) C. R. Schmid, D. A. Bradley, *Synthesis* **1992**, 587-590; c) C. Hubschwerlen, J.-L. Specklin, J. Higelin, *Org. Synth.* **1995**, *72*, 1-5; d) C. R. Schmid, J. D. Bryant, *Org. Synth.* **1995**, *72*, 6-13.

[137] P. Michel, S. V. Ley, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4054-4057; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3898-3901.

Für die Herstellung wurde D-Mannitol (**151**) mit Butandion und Trimethylorthoformiat zweifach terminal geschützt. Nach Glycolspaltung (NaIO_4) wurde der als Butan-2,3-diacetal geschützte (*R*)-Glyceraldehyd **158** in 40% Ausbeute erhalten (Schema 31). Auch mit diesem Aldehyd verlief die Carreira-Addition sehr schlecht und lieferte kaum Produkt. Eine Alternative bot wieder die Addition von Acetyliden an chirale Aldehyde. Ley et al. entwickelten neben dem Aldehyd **158** auch ein Dispiroketal-Derivat **157** (Abbildung 16) und untersuchten hierfür die Addition von Acetyliden.

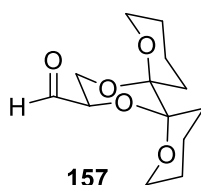
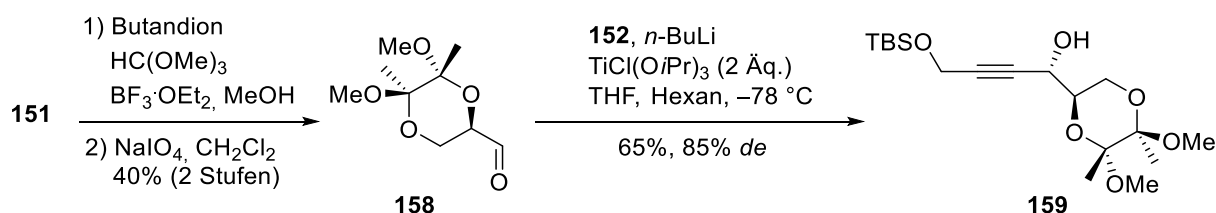


Abbildung 16. Als Dispiroketal geschützter Glyceraldehyd **157**.

In den meisten Fällen wurde das *anti*-Produkt erhalten, wie vom Felkin non-Chelat Modell vorhergesagt. Ley et al. schlussfolgerten, dass diese *anti*-Selektivität auf den großen sterischen Anspruch des Dispiroketals zurückzuführen sei. Ihre Versuche ergaben, wie auch die Untersuchungen von Shimizu und Trost, dass die höchste *anti*-Selektivität mit einem Titan-Acetylid erreicht wird. [134,135,138]



Schema 31. Synthese des sekundären Propargylalkohols **159** ausgehend von D-Mannitol (**151**) über den als Butan-2,3-diacetal geschützten Glyceraldehyd **158**.

Erneut wurde aus dem TBS-geschützten Propargylalkohol **152** mit *n*-BuLi das Lithiumacetylid hergestellt, welches in situ in das Tris-Alkoxytitanacetylid überführt wurde. Dieses wurde mit dem geschützten Glyceraldehyd **158** umgesetzt und der sekundäre Alkohol **159** wurde zu 65% mit einem Diastereomerenüberschuss von 85% erhalten (Schema 31).

Die Newman-Projektion von Glyceraldehyd **158** (Abbildung 17) veranschaulicht, dass wegen des sterischen Anspruchs des Butan-2,3-diacetals von **158**, wie im Fall des Dispiroketals **157**, ein Angriff nach dem Felkin non-Chelat Modell bevorzugt ablaufen sollte. Das Nukleophil sollte, wie in **160** dargestellt, bevorzugt über den kleinsten Substituenten in α -Position zur Carbonylgruppe angreifen.

[138] M. Woods, A. Zanotti-Gerosa, S. V. Ley, *Synthesis* **1992**, 52-54.

In **161** ist zwar auch eine 90°-Anordnung des elektronenziehenden Substituenten zur Carbonylgruppe gegeben, allerdings müsste der Angriff des Nukleophils über die Seite der Methylengruppe erfolgen, was wegen des sterischen Anspruchs der Methylengruppe ungünstig ist. Diese Variante würde wie eine α -Chelatisierung, dargestellt in **162**, das *anti*-Felkin-, bzw. Cram-Chelat-Produkt ergeben. Die eingesetzte Titanverbindung wirkt nicht chelatisierend. Deshalb sollte auch in diesem Fall eine *anti*-Selektivität gegeben sein und das neu gebildete Stereozentrum (*S*)-konfiguriert vorliegen.

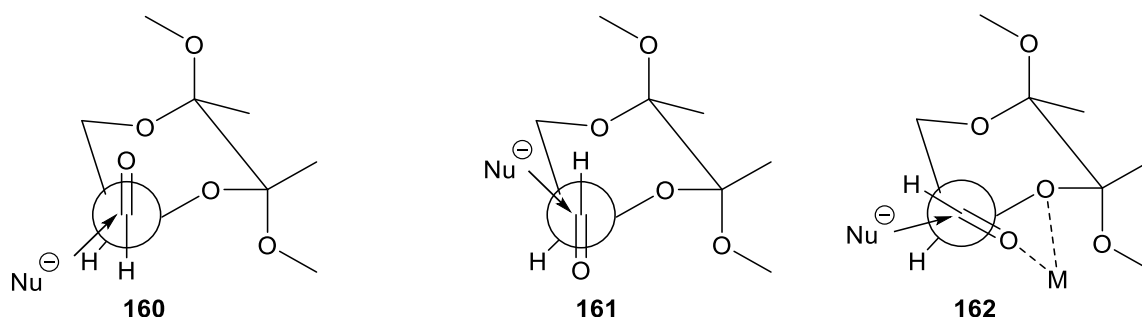


Abbildung 17. Felkin-Anh-Modell angewendet für Glyceraldehyd **158**.

Da die Reaktion auch in kleinen Mengen das (*R*)-konfigurierte Diastereomer ergab, mussten die Diastereomere chromatographisch getrennt werden. Das gelang leider nicht auf dieser Stufe, allerdings wurde das unerwünschte Diastereomer im weiteren Verlauf der Synthese schrittweise bei jeder chromatographischen Reinigung teilweise abgetrennt.

1.1.2 Mosher-Analyse des neu gebildeten stereogenen Zentrums

Um die Konfiguration des neuen Stereozentrums unabhängig zu überprüfen, wurde eine ^1H -NMR Analyse der beiden Mosher-Ester von **159** durchgeführt. Mosher et al. fanden einen empirischen Zusammenhang zwischen der Konfiguration eines Stereozentrums und den ^1H -NMR Verschiebungen der diastereomeren Mosher-Ester.^[139] So wurde ein Modell entwickelt, mit welchem die absolute Konfiguration eines unbekannten Stereozentrums bestimmt werden kann.^[140] Die Mosher-Ester nehmen in Lösung eine definierte räumliche Anordnung an, wie in Abbildung 18 dargestellt. Das Carbinyl-Proton, die Ester-Gruppe und die Trifluormethyl-Gruppe liegen in einer Ebene, während der Phenylring und die Methoxy-Gruppe vor oder hinter der Ebene liegen.^[140b]

[139] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543-2549.

[140] a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512-519; b) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 4092-4096.

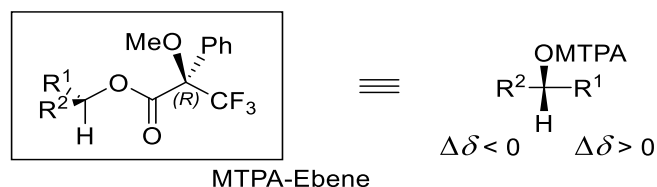
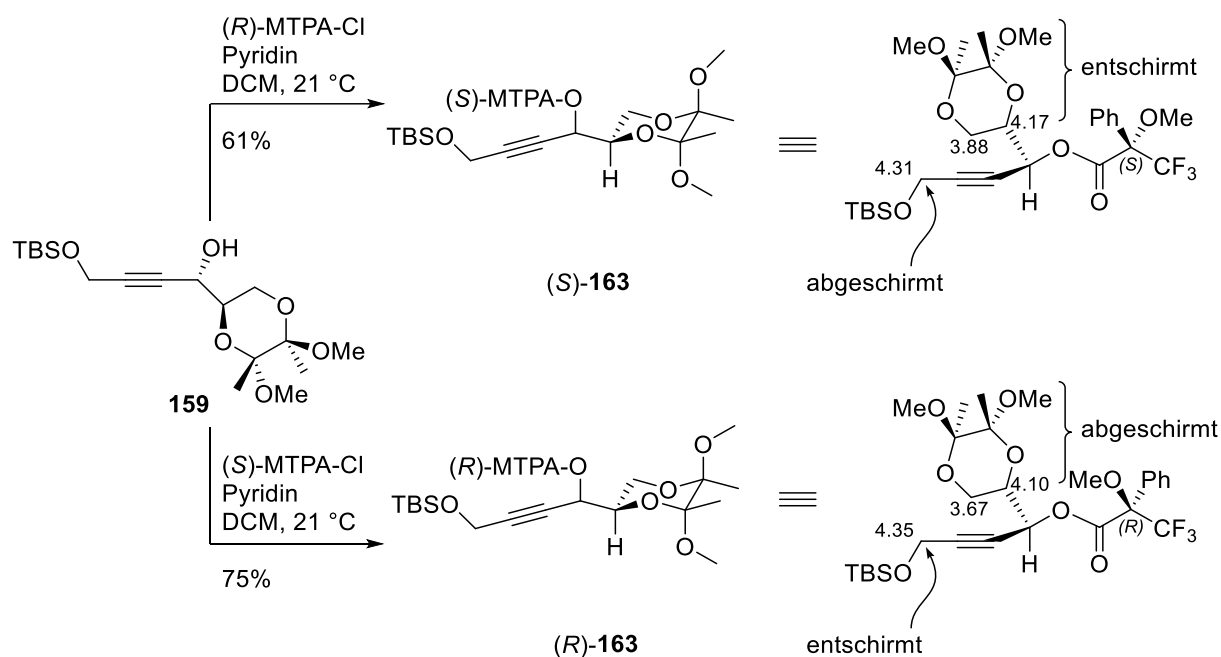


Abbildung 18. Erklärung zum Mosher-Modell zur Bestimmung der absoluten Konfiguration eines sekundären Alkohols.

Der diamagnetische Effekt des π -Elektronensystems des Phenylrings führt zu einer Abschirmung der Protonen und die ^1H -NMR chemischen Verschiebungen der Substituentengruppe, die räumlich gesehen auf Seite des Phenylrings stehen, werden hochfeldverschoben. Im Fall von (*S*)-**163** entspricht dies R^1 , bei (*R*)-**163** entsprechend R^2 . Um die absolute Konfiguration des Stereozentrums zu bestimmen, werden die Differenzen der chemischen Verschiebungen für die jeweiligen Substituentengruppen nach $\Delta\delta = \Delta\delta_{(S)\text{-Mosher-Ester}} - \Delta\delta_{(R)\text{-Mosher-Ester}}$ berechnet. Wird die Fisher-Projektion entlang der MTPA-Ebene betrachtet, befinden sich die Substituenten mit positiven $\Delta\delta$ -Werten rechts und die Substituenten mit negativen $\Delta\delta$ -Werten links der Ebene (Abbildung 18).

Um die Konfiguration des bei der Addition des Alkins an den Aldehyd neu gebildeten Stereozentrums zu bestimmen, wurde **159** zum einen mit dem (*R*)-Moshersäurechlorid zu (*S*)-**163** (61%) und mit dem (*S*)-Moshersäurechlorid zu (*R*)-**163** (75%) verestert. Die ^1H -NMR Verschiebungen für beide Mosherester sind in Schema 32 abgebildet. Die Methylengruppe in α -Position zum silylierten Alkohol ist im Fall von (*S*)-**163** abgeschirmt und die Resonanz zum Hochfeld verschoben, wohingegen die Resonanzen auf Seiten des Butan-2,3-diacetals tieffeldverschoben sind. Bei (*R*)-**163** verhält es sich umgekehrt.



Schema 32. Bildung der Mosher-Ester **(S)-163** und **(R)-163** aus dem Propargylalkohol **159** und die für die Bestimmung der Konfiguration wichtigen ^1H -NMR-Daten.

Aus den ^1H -NMR-Verschiebungen der Diastereomere **(S)-163** und **(R)-163** konnten die $\Delta\delta$ -Werte berechnet werden. Nach Anwendung des vorgestellten Modells ($\Delta\delta = \Delta\delta_{(S)-163} - \Delta\delta_{(R)-163}$) wurde die Konfiguration des Stereozentrums des sekundären Alkohols als (S) -konfiguriert bestimmt (Abbildung 19).

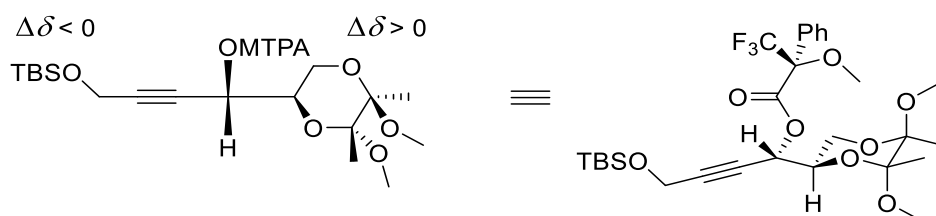


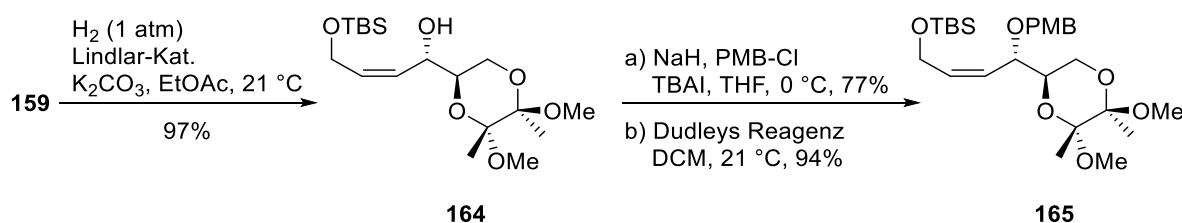
Abbildung 19. Anwendung des Mosher-Modells zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des sekundären Alkohols.

Somit konnte also die *anti*-Selektivität der Addition eines Titanacetylids an den chiralen Aldehyd **158** verifiziert werden.

1.1.3 Hydrierung zum Alken und Aufbau des PMB-Ethers

Der Propargylalkohol **159** sollte in den (*Z*)-Allylalkohol **164** überführt werden. Dafür wurde versucht, eine Lindlar-Hydrierung von **159** durchzuführen. Allerdings wurde unter den Standardbedingungen (H_2 (1 atm), 5% Pd/ $CaCO_3$, $Pb(OAc)_2$, Chinolin) kein Umsatz beobachtet. Grund dafür sind die sterisch anspruchsvollen Substituenten, welche sich in der Nähe der Dreifachbindung befinden. In β -Stellung sind auf der einen Seite der *tert*-Butyldimethylsilylether und auf der anderen Seite das als Butan-2,3-diacetal geschützte Diol positioniert. Ähnliche Beobachtungen machten auch Sydnès et al. bei der Hydrierung eines 1,1,2,2-Tetraethoxyethyl-substituierten Alkins.^[141] Sie untersuchten verschiedenste Bedingungen und stellten fest, dass die Konzentration der Lösung, die Wahl des Lösungsmittels und die Variation der Temperatur kaum Einfluss auf die Reaktivität ihrer 1,1,2,2-Tetraethoxyethyl-substituierten Propargylalkohole hatten. Allerdings gelang Ihnen durch Zugabe einer kleinen Menge Kaliumcarbonat die Hydrierung der Dreifachbindung in den sterisch gehinderten Propargylalkoholen. Auch zuvor gab es schon Berichte über verbesserte Hydrogenierungen in Anwesenheit von basischen Komponenten.^[142]

Wurde Alkin **159** in Anwesenheit von Kaliumcarbonat (150 Gew.-% bezogen auf die Masse des eingesetzten Katalysators) einer Lindlar-Hydrierung unterzogen, konnte tatsächlich ein Umsatz zum Alken **164** beobachtet werden und **164** nach drei Tagen Reaktionszeit in sehr guter Ausbeute (97%) erhalten werden (Schema 33).



Schema 33. (*Z*)-Selektive Hydrierung und Veresterung des sekundären Alkohols zu **165**.

Der sekundäre Alkohol in **164** sollte daraufhin als *p*-Methoxybenzylether (PMB) geschützt werden. Dafür wurden mehrere Möglichkeiten experimentell untersucht. Zunächst wurde **164** mit Natriumhydrid deprotoniert und PMB-Chlorid zugegeben. Allerdings konnte hier zunächst kein Umsatz zum PMB-Ether **165** beobachtet werden. Die Schützung gelang erst nach Zugabe von Tetrabutylammoniumiodid (TBAI, 0.5 Äq.). Das PMB-Chlorid wurde dabei zunächst in das reaktivere Iodid überführt. Auf diese Weise konnte der PMB-Ether **165** in einer Ausbeute von 77% erhalten werden (Schema 33).

[141] L. K. Sydnès, B. Holmelid, O. K. Kvernènes, S. Valdersnes, M. Hodne, K. Boman, *ARKIVOC* **2008**, 242-268.

[142] R. J. Tedeschi, C. George Jr., *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4323-4326.

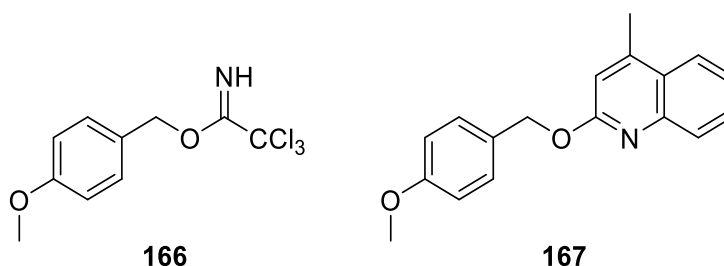


Abbildung 20. Trichloracetimidat-Derivat **166** des *p*-Methoxybenzylalkohols und Dudleys Reagenz **167** (2-(4-Methoxybenzyloxy)-4-methylchinolin).

Da die Ausbeute der Reaktion nicht zufriedenstellend war, wurden weitere Methoden zur Bildung des PMB-Ethers **165** untersucht. Die Umsetzung des sekundären Alkohols **164** mit einem Trichloracetimidat Derivat des *p*-Methoxybenzylalkohols **166** (Abbildung 20) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ^[143] führte leider nicht zum gewünschten Produkt. Deshalb wurde die Reaktion des Alkohols **164** mit Dudleys Reagenz **167**, einem Chinolinderivat (Abbildung 20),^[144] untersucht.

Verbindung **167** ist ein Lepidin-Ether (2-(4-Methoxybenzyloxy)-4-methylchinolin), welcher es erlaubt, Alkohole unter sehr milden Bedingungen in PMB-Ether zu überführen. Dudleys Reagenz wird durch Reaktion von *p*-Methoxybenzylalkohol mit Lepidin in einer Stufe hergestellt.^[144] Die Reaktion von **164** mit dem Chinolinderivat **167** läuft bei Raumtemperatur sehr langsam ab und benötigt sieben Tage, bis das Edukt vollständig verbraucht ist. Dafür liefert diese Reaktion aber den PMB-Ether **165** in sehr guter Ausbeute (94%).

1.1.4 Entschützung des als Butan-2,3-diacetal geschützten Diols

Als nächster Schritt sollte das Diacetal **165** ins Diol **171** überführt werden. Zur Entschützung eines als Butan-2,3-diacetal geschützten Diols gibt es eine Reihe von Reaktionsbedingungen, welche mit **165** untersucht wurden. Die Reaktionen mit Titan(IV)-chlorid,^[145] einem Überschuss von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ mit 1,2-Ethandithiol,^[146] und auch die Umsetzung mit Eisen(III)-chlorid und Essigsäure^[147] lieferten keine isolierbaren Produkte. Es wurde lediglich eine Zersetzung des Edukts beobachtet. Eine weitere Möglichkeit bot die Spaltung unter sauren Bedingungen mit Trifluoressigsäure (TFA).^[148]

[143] a) J. A. Henderson, K. L. Jackson, A. J. Phillips, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5299-5302; b) K. L. Jackson, J. A. Henderson, H. Motoyoshi, A. J. Phillips, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2382-2386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2346-2350.

[144] E. O. Nwoye, G. B. Dudley, *Chem. Commun.* **2007**, 1436-1437.

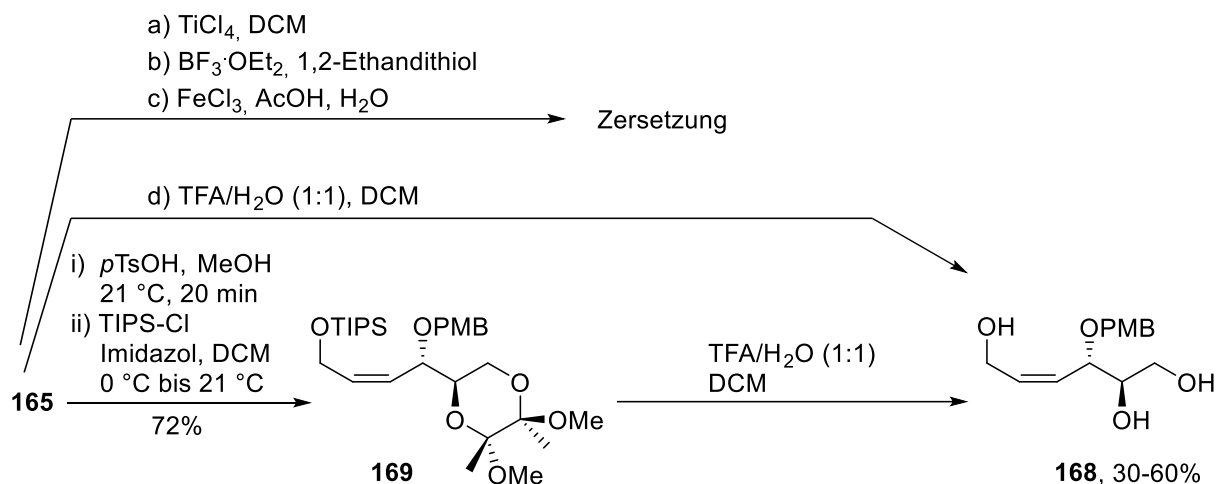
[145] K. A. B. Austin, M. G. Banwell, D. T. J. Loong, A. D. Rae, A. C. Willis, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1081-1088.

[146] D. J. Dixon, A. C. Foster, S. V. Ley, *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1668-1680.

[147] C. C. Tzschucke, N. Pradidphol, A. Diéguez-Vázquez, B. Kongkathip, N. Kongkathip, S. V. Ley, *Synlett* **2008**, 9, 1293-1296.

[148] S. V. Ley, D. K. Baeschlin, D. J. Dixon, A. C. Foster, S. J. Ince, H. W. M. Priepe, D. J. Reynolds, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 53-80.

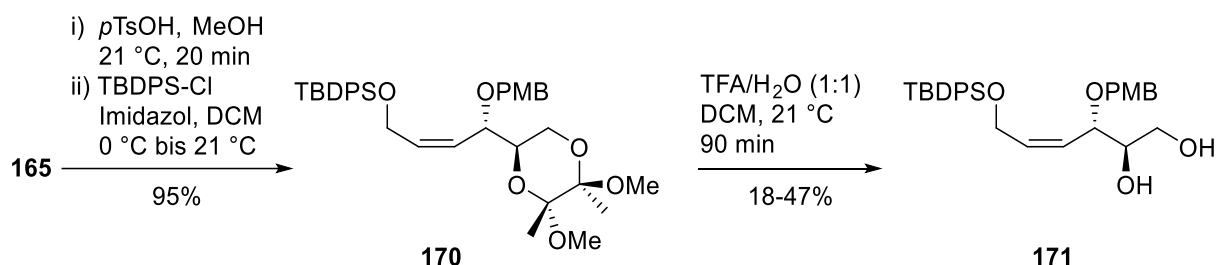
Wurde zu **165** in DCM ein TFA/Wasser Gemisch im Verhältnis 1:1 zugesetzt, konnte ein Umsatz beobachtet und ein Produkt isoliert werden. Hierbei handelte es sich allerdings um Triol **168** (Schema 34). Unter den sauren Bedingungen war der *tert*-Butyldimethylsilyl-ether nicht mehr stabil und wurde neben dem Diacetal ebenfalls gespalten.



Schema 34. Spaltung des Butan-2,3-Diacetals; Silylschutzgruppen sind nur mäßig stabil.

Aus diesem Grund wurde **165** zunächst durch Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol in den primären Alkohol überführt und anschließend in den Triisopropylsilyl-ether **169** überführt, welcher unter sauren Bedingungen stabiler als TBS sein sollte. Doch auch in diesem Fall wurde ausschließlich das Triol **168** isoliert (Schema 34).

Die stabilste Silylschutzgruppe unter sauren Bedingungen ist die *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe (TBDPS). Deshalb wurde **165** in sehr guter Ausbeute (95%), nach Entschützung mit *p*-Toluolsulfonsäure, in den TBDPS-Ether **170** überführt (Schema 35). Dieser wurde ebenfalls in DCM mit dem 1:1-Gemisch aus TFA/Wasser versetzt. Die Reaktion lief in diesem Fall langsamer ab als mit **165** und **169**. So konnte beobachtet werden, dass zunächst ein Zwischenprodukt gebildet wurde, dessen niederaufgelöste Masse den Verlust einer Methylgruppe implizierte (DC-MS).



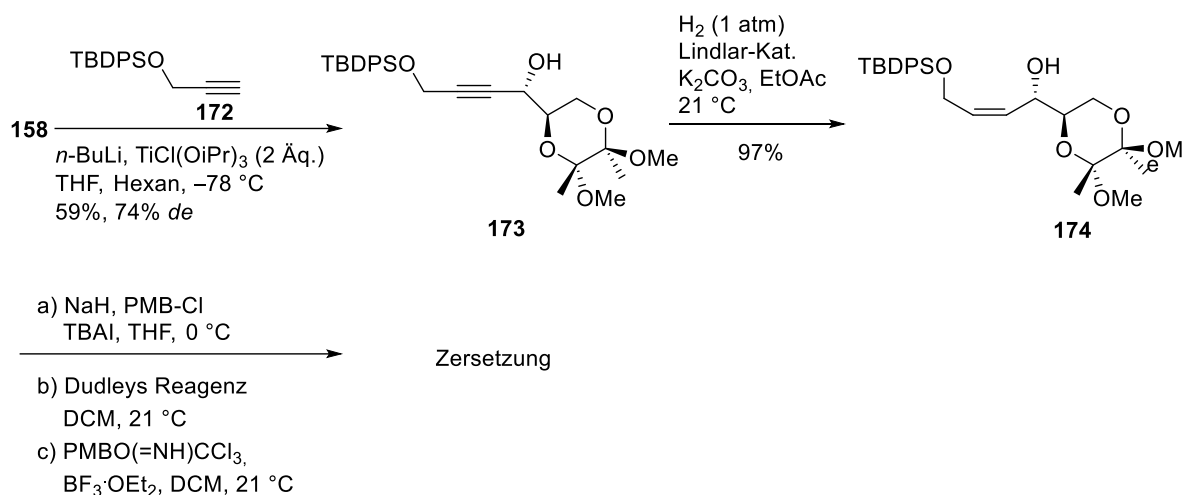
Schema 35. Umschützen von **164** zum *tert*-Butyldiphenylsilyl-ether **171** und Spaltung des Diacetals unter sauren Bedingungen.

Das Zwischenprodukt reagierte im weiteren Verlauf zum Diol **171**. Die Reaktion musste aber nach 90 Minuten abgebrochen werden. Zu diesem Zeitpunkt war **170** noch nicht vollständig umgesetzt und auch das Zwischenprodukt lag noch vor. Wurde die Reaktion allerdings fortgesetzt, kam es wieder zur Bildung des Triols **168**, da auch die TBDPS Schutzgruppe nur bedingt stabil im sehr sauren Milieu war. Auf diese Weise konnte **170** mit einer Ausbeute bis zu 47% in das Diol **171** überführt werden. Das Zwischenprodukt und das Edukt **170** konnten zurückgewonnen werden und erneut unter den gleichen Reaktionsbedingungen eingesetzt werden. Auffällig war, dass die Ausbeute mit größerem Ansatz geringer wurde. Die beste Ausbeute (47%) lieferten Ansätze mit 250 mg Edukt **170**, beim Einsatz von 1 g **170** wurden nur noch 18% des Diols isoliert. Deshalb erwies es sich als praktikabler, mehrere kleinere Ansätze parallel laufen zu lassen, um die Ausbeute zu maximieren.

1.1.5 Versuche zum direkten Aufbau der Tetraol-Teilstruktur mit TBDPS-Ether

Um die Sequenz der Umschüttung beim Aufbau von **170** zu vermeiden und die Syntheseroute abzukürzen, sollte der TBDPS-Ether **170** direkt aufgebaut werden. Die nukleophile Addition von TBDPS-geschütztem Alkohol **172** an den als Butan-2,3-diacetal geschützten Glyceraldehyd **158** zum sekundären Alkohol **173** verlief in ähnlicher Ausbeute wie zuvor (59%, 74% de, Schema 36). Auch die Hydrierung zum (Z)-Alken **174** verlief sehr gut. Leider konnte der Allylalkohol **174** nicht in den PMB-Ether **170** überführt werden. Die zuvor angewendeten Reaktionsbedingungen lieferten kein Produkt.

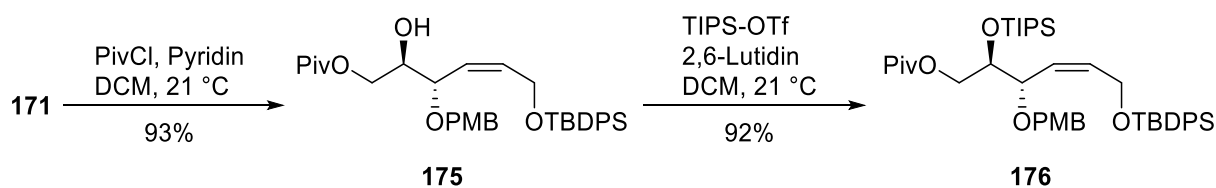
Mit Natriumhydrid und PMB-Chlorid wurde nur Zersetzung des Edukts beobachtet, während beim Einsatz von Dudleys Reagenz **167** kein Umsatz zu erkennen war. Auch der Versuch, den Ether im sauren Medium mit dem Trichloracetimidat-Derivat **166** aufzubauen, lieferte nur Zersetzungsprodukte. Die *tert*-Butyldiphenyl-Funktion könnte zusammen mit dem Diacetal sterisch zu anspruchsvoll sein, sodass eine Anlagerung des *p*-Methoxybenzylderivats an den sekundären Alkohol in **174** unterbunden wird. Aus diesem Grund wurde die zuvor vorgestellte Synthese mit TBS und anschließender Umschüttung zum TBDPS-Ether beibehalten.



Schema 36. Aufbau des primären Silyl ethers **174** ausgehend von Glyceraldehyd-Derivat **158** und TBDPS-geschütztem Propargylalkohol **172**. Der Aufbau des sekundären PMB-Ethers gelang nicht.

1.1.6 Aufbau des orthogonal geschützten Tetraols

Im weiteren Verlauf wurde das Diol **171** differential geschützt. Der primäre Alkohol wurde zunächst zum Pivalinsäureester **175** umgewandelt. Hierbei musste beachtet werden, dass nur ein Äquivalent Pivaloylchlorid eingesetzt wurde, da sonst auch der sekundäre Alkohol einen Pivalinsäureester bildete. Die sekundäre Position wurde anschließend mit TIPS Triflat in den Silyl ether überführt und so das vierfach orthogonal geschützte Tetraol **176** erhalten (Schema 37).

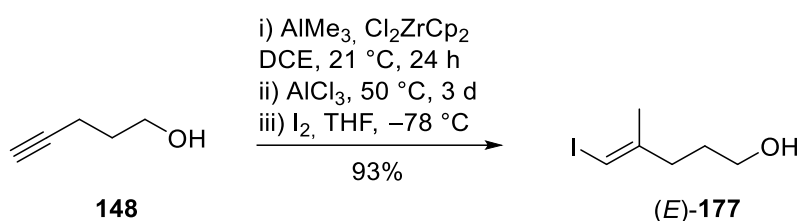


Schema 37. Aufbau des vierfach orthogonal geschützten Tetraols **176**.

Die Synthese des Bausteins verlief ausgehend von Leys als Butan-2,3-diacetal geschütztem Glyceraldehyd **158** über acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 23% (ausgehend von D-Mannitol (**151**) über zehn Stufen mit 9% Gesamtausbeute).

1.2 Aufbau der Methylpentinol-Teilstruktur

Das (Z)-Iodalken (Z)-**177** sollte ausgehend von 4-Pentin-1-ol (**148**) in einer Zirkonium-katalysierten (20 mol %) Carboaluminierung und anschließenden Zugabe von Iod hergestellt werden (Schema 38).^[149] Allerdings wurde nur das bekannte (E)-Isomer (E)-**177** gebildet.^[150,151,152] Eigentlich sollte der Zusatz von Aluminium(III)-chlorid eine Isomerisierung zum (Z)-Isomer bewirken, welche in diesem Fall leider nicht eingetreten war. Auch Negishi et al. hatten bereits beobachtet, dass diese Isomerisierung besser abläuft, wenn die Alkoholfunktion in α - oder β - und nicht in δ -Position zum Alkin liegen.^[149]



Schema 38. Carboaluminierung und anschließende Iodierung des Alkins **148** zum Aufbau des Iodalkens (E)-**177**.

Eine ältere Methode, um das reine (Z)-Isomer zu erhalten, wurde ebenfalls von Negishi et al. entwickelt. Dazu wurde als Trimethylsilylether (TMS) geschütztes Alkin **178** als Ausgangsstoff verwendet und eine stöchiometrische Menge von Cp_2ZrCl_2 eingesetzt (Schema 39).^[153] Des Weiteren wurde auf den Einsatz von Aluminium(III)-chlorid verzichtet. Auch in diesem Fall wurde zunächst das (E)-Isomer gebildet und dieses in einer Chelat-kontrollierten Isomerisierung in das (Z)-Isomer umgewandelt. Nach Negishi et al. kann geschlussfolgert werden, dass ein siebengliedriger Übergangszustand **179** durchlaufen wurde. Dieser wurde anschließend nach Zugabe eines Elektrophils, in diesem Fall Iod, in das vierfach substituierte Iodalken **180** überführt. Desilylierung mit Natriummethanolat in siedendem Methanol ergab (Z)-Iodalken (Z)-**177** in sehr guter Ausbeute (76%).

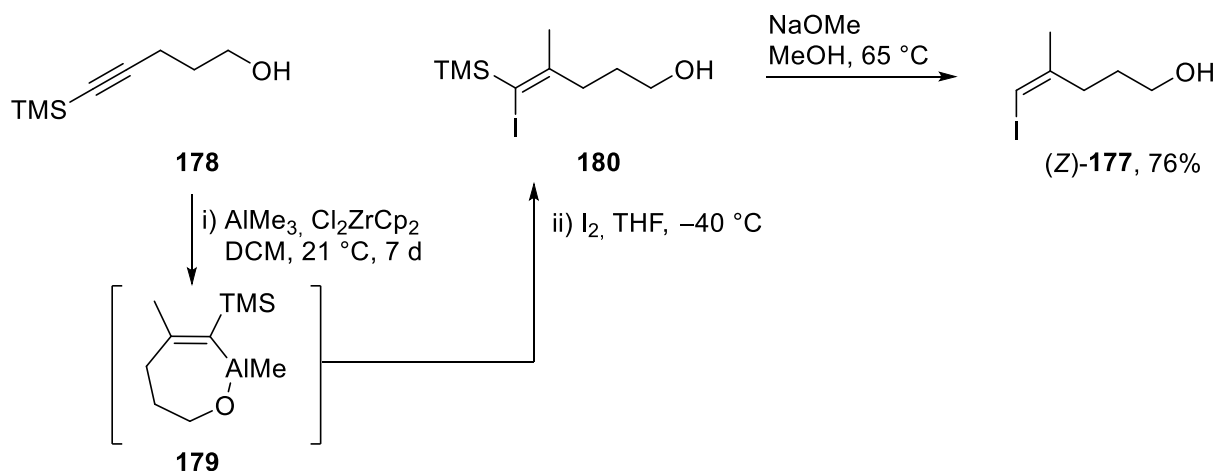
[149] G. Wang, E. Negishi, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1679-1682.

[150] D. J. Clausen, S. Wan, P. E. Floreancig, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 5178-5181.

[151] S. Das, R. K. Goswami, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7274-7280.

[152] A. K. Gohsh, P. R. Nyalapatla, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2296-2299.

[153] S. Ma, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 784-785.



Schema 39. Aufbau des Iodalkens (Z)-**177** ausgehend von TMS-geschütztem Alkin **178**.

Eine Analyse der ^1H -NMR-Daten zeigte ein ausgeprägtes NOESY-Signal zwischen den Wasserstoffatomen der Methylgruppe und des Olefin-Wasserstoffatoms, wodurch bestätigt wurde, dass ausschließlich das (Z)-Isomer (Z)-**177** vorlag. Im Vergleich dazu zeigte das NOESY-Spektrum für (E)-**177** keine Korrelation zwischen dem Olefin-Wasserstoffatom und der Methylgruppe (Abbildung 21, oben).

Ein Vergleich der beiden ^1H -NMR-Spektren der Iodalkene (E)-**177** und (Z)-**177** zeigte zudem, dass für das olefinische Wasserstoffatom in beiden Verbindungen unterschiedliche Verschiebungen vorliegen. Das ^1H -NMR-Signal für das (E)-konfigurierte Iodalken ist im Vergleich zum ^1H -NMR-Signal für das (Z)-Isomer um 0.055 ppm ins Tieffeld verschoben (Abbildung 21). So konnte beim Wiederholen der Reaktion auf schnelle Art die Stereoselektivität überprüft werden.

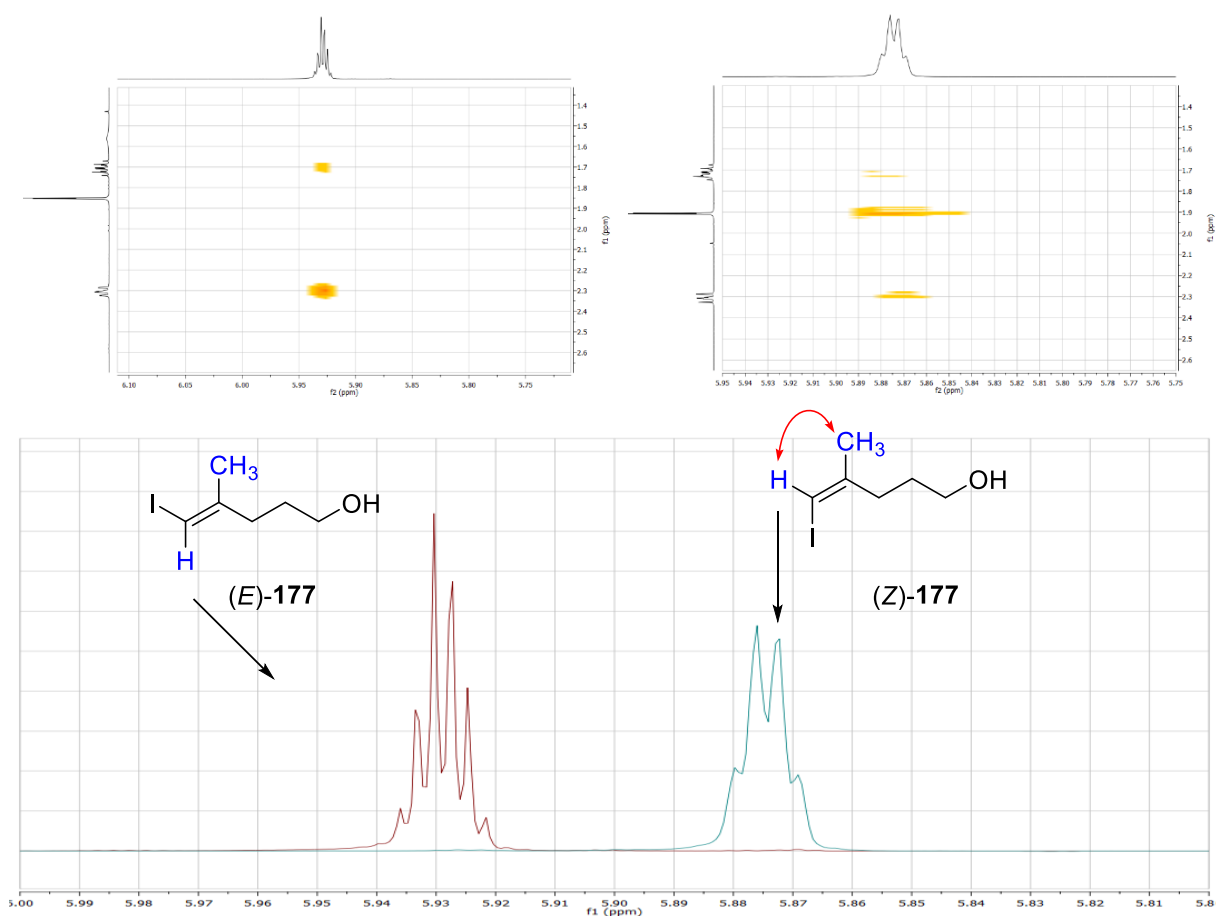
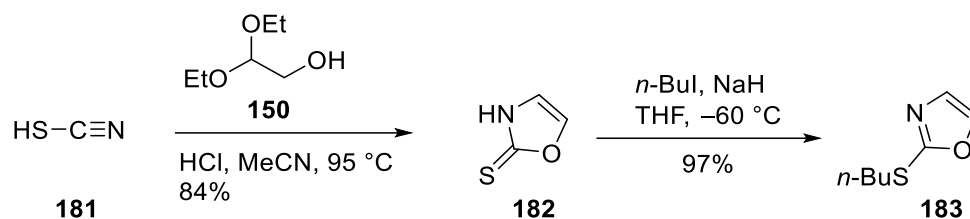


Abbildung 21. Oben: Ausschnitt der beiden NOESY-Spektren von (E)-177 (links) und (Z)-177 (rechts) – NOE Korrelation (roter Doppelpfeil); unten: Ausschnitt der Überlagerung der ¹H-NMR-Spektren (CDCl₃, 500 MHz) von (E)-177 (rot) und (Z)-177 (grün) im Bereich von 5.80-6.00 ppm, Signal des in blau dargestellten olefinischen Wasserstoffatoms.

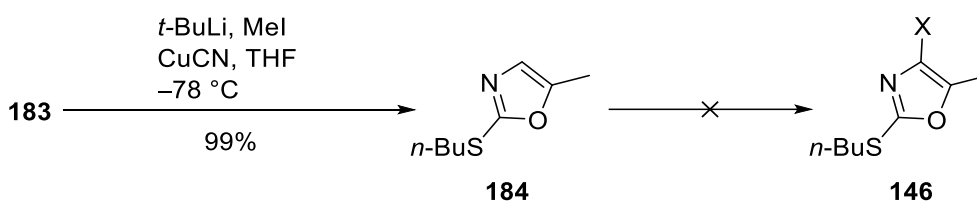
1.3 Aufbau der Oxazol-Teilstruktur

Der Oxazolbaustein **146** sollte es ermöglichen, ein trisubstituiertes 2,4-Bisalkenyl-5-methyloxazol aufzubauen. Allerdings war zu dem Zeitpunkt, als diese Arbeit durchgeführt wurde, wenig über die Synthese solcher Fragmente in der Literatur zu finden. Idealerweise sollte ein 4-Halo-5-methy-2-sulfanyloxazol aufgebaut werden, welches im weiteren Verlauf zunächst in der 4-Position durch Stille-Kupplung und anschließend in 2-Position durch eine Negishi-artige C-C-Kupplung erweitert werden sollte. Dafür wurde zunächst nach Watanabe et al. die Ringstruktur mit einem Thion in 2-Position aus Thiocyanat (**181**) und 2,2-Diethoxyethan-1-ol (**150**) aufgebaut (Schema 40).^[125,126] Im nächsten Schritt wurde das Oxazolthion **182** durch Reaktion mit 1-Iodbutan in das *n*-Butylsulfanyloxazol **183** überführt, in welchem die reaktive 2-Position des Oxazols blockiert war.



Schema 40. Synthese des Oxazolthions **182**, ausgehend von Thiocyanat (**181**) und 2,2-Diethoxyethan-1-ol (**150**) sowie Einführung der *n*-Butylkette zum 2-(*n*-Butylsulfanyloxazol) (**183**).

Zunächst war geplant, die 4-Halo-5-methyloxazole durch aufeinanderfolgende Methylierung und Halogenierung zu erhalten. Dafür wurde die Methylgruppe durch Einsatz von *t*-BuLi, Iodmethan und Kupfercyanid in der reaktiveren 5-Position nach einer Methode von Marino et al. eingeführt (Schema 41).^[154] Diese ermittelten, dass *t*-BuLi 2-Alkylthiooxazole selektiv in der 5-Position deprotoniert und lithiiertes Oxazol in Anwesenheit von Kupfersalzen mit Allylhalogeniden regioselektiv zu 5-substituierten Oxazolen reagiert.



Schema 41. Methylierung von *n*-Butylsulfanyloxazol **183** in der 5-Position.

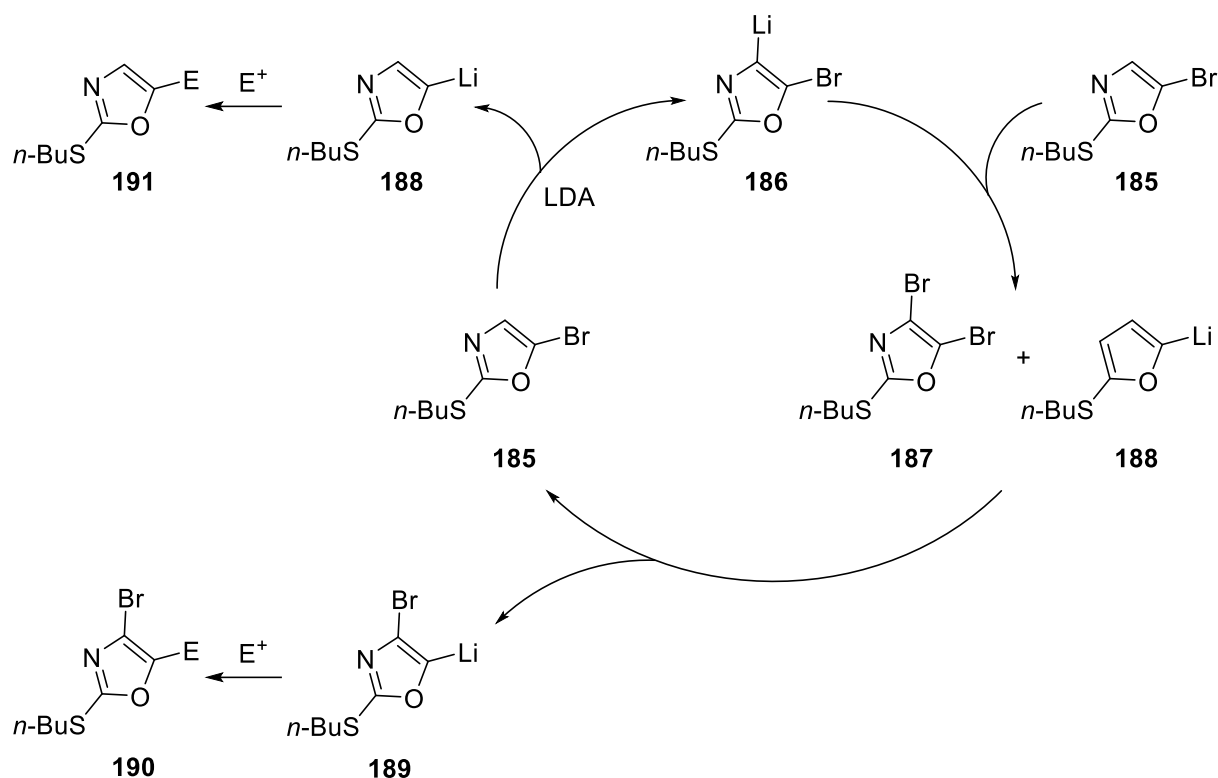
Die anschließende Halogenierung gestaltete sich allerdings schwierig. Methyloxazol **184** wurde in diversen Reaktionen mit Iod, Brom, *t*-BuLi mit Iod, *N*-Iodsuccinimid und *N*-Bromsuccinimid versetzt, aber leider war es nicht möglich, das Halogenid in der 4-Position einzuführen. Es musste also eine alternative Möglichkeit gefunden werden, um ein dreifach substituiertes Oxazol aufzubauen.

1.3.1 Halogen-Dance-Reaktion zu dreifach substituierten Oxazolen

Die Verwendung von 2-Alkylsulfanyloxazol schien weiterhin vielversprechend, denn Williams et al. gelang es mittels der Halogen-Dance-Reaktion 4-Brom-5-alkenyl-2-(phenylsulfanyloxazol aus 5-Brom-2-(phenylsulfanyloxazol aufzubauen).^[155] Auch Stambuli et al. synthetisierten so zweifach substituierte 2-Aryl-4-alkenyloxazole ausgehend von 2-(*n*-Butylsulfanyloxazol)-5-iodoxazol.^[116]

[154] J. P. Marino, H. N. Nguyen, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7395-7398.

[155] D. R. Williams, *Synlett* **2010**, 591-594.



Schema 42. Postulierter Mechanismus der Halogen-Dance-Reaktion für 5-Bromoxazol **185**.

Die Halogen-Dance-Reaktion wurde zuerst 1953 beschrieben^[156] und wurde im Laufe der Jahre bei vielen aromatischen und heteroaromatischen Systemen, wie z. B. Thiophen-,^[157] Imidazol-^[158] und Thiazol-Derivaten,^[159] beobachtet. Für Oxazol-Systeme wurde diese 1,2-Umlagerung zuerst von Stanetty et al. beschrieben. Ihnen gelang die Darstellung einer Vielzahl von 5-substituierten 4-Brom-2-phenyloxazolen.^[160] Williams und Stambuli gelang die Anwendung auf 2-Thiooxazole.^[116,155]

Für 5-Bromoxazole wird vermutet, dass die Sequenz mit der Deprotonierung an C4 beginnt und Intermediat **186** gebildet wird. Dieses reagiert mit der Ausgangsverbindung **185** in einem Halogenmetallaustausch zum 4,5-Dibromoxazol **187** und dem in 5-Position lithiierten Intermediat **188**. Das dibromierte Intermediat **187** reagiert anschließend mit der lithiierten Spezies **188**, um das stabilere 5-Lithium-4-bromoxazol **189** zu bilden und gleichzeitig die Ausgangsverbindung **185** wiederherzustellen (Schema 42).^[161]

[156] A. Vaitekunas, F. F. Nord, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1764-1768.

[157] S. Kano, Y. Yuasa, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Heterocycles* **1983**, 20, 2035-2037.

[158] D. A. de Bie, H. C. van der Plas, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3905-3908.

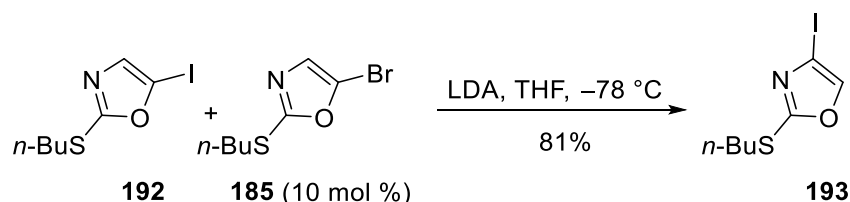
[159] P. Stanetty, M. Schnürch, K. Mereiter, M. D. Mihovilovic, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 567-574.

[160] P. Stanetty, M. Spina, M. D. Mihovilovic, *Synlett* **2005**, 9, 1433-1434.

[161] N. Proust, M. F. Chellat, J. P. Stambuli, *Synthesis* **2011**, 3083-3088.

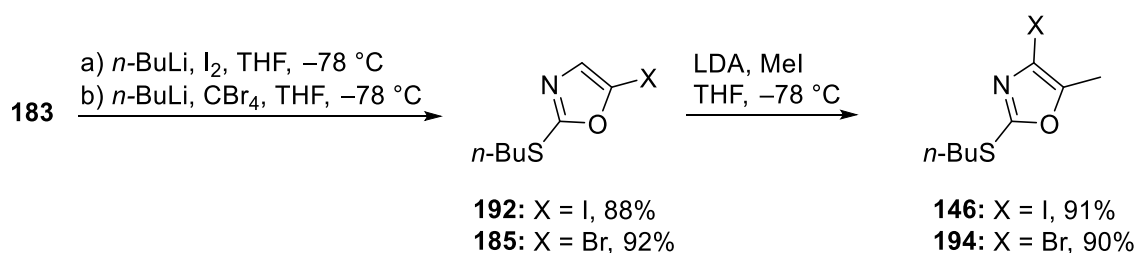
Diese Reaktionskaskade kann solange wiederholt werden, bis alles 5-Bromoxazol **185** in das 5-Lithium-4-bromoxazol **189** überführt ist. Intermediat **189** kann dann mit einem geeigneten Elektrophil abgefangen werden und das gewünschte Produkt **190** liefern. Formal wandert also eine negative Ladung aus der weniger aziden 4-Position in die azidere 5-Position und verschiebt dabei das Brom in die 4-Position.^[160,161] In Konkurrenz dazu kann Ausgangsverbindung **185** ein Halogenmetallaustausch mit LDA durchführen und direkt die in 5-Position lithiierte Spezies **188** bilden. Wird danach mit einem Elektrophil abgefangen, kommt es zur Anlagerung in der 5-Position, also formal zu einer reduktiven Dehalogenierung von **185** zu Verbindung **191**.

Um die reduktive Dehalogenierung zu unterdrücken, entwickelten Stambuli et al. eine Methode, bei der zu 5-Iodoxazol **192** etwas 5-Bromoxazol **185** (10 mol %) gegeben und dann langsam LDA zugeführt wurde. Sie konnten damit Ausbeuten von bis zu 80% erhalten (Schema 43).^[161]



Schema 43. Methode zur Halogen-Dance-Reaktion von **192** nach Stambuli et al. mit Zusatz von 5-Bromoxazol **185**.

Auch die hier vorgestellte Synthese für trisubstituierte Oxazole sollte mit der Halogen-Dance-Reaktion durchgeführt werden. Ausgehend von 5-Brom oder 5-Iodoxazol **185** und **192** konnten nach Deprotonierung, 1,2-Wanderung und Abfangen des Intermediats mit Iodmethan 4-Halo-5-methyloxazole **146** und **194** aufgebaut werden (Schema 44).



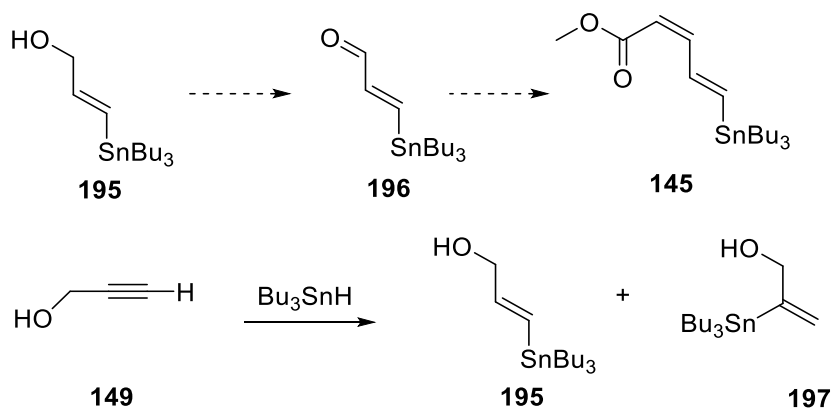
Schema 44. Halogenierung und anschließende Halogen-Dance-Reaktion zu den dreifach substituierten Oxazolen **146** und **194**.

In diesem Fall verlief die Halogen-Dance-Reaktion des 5-Iodoxazols auch ohne Zugabe von 5-Bromoxazol gezielt zum 4-Iod-5-methyl-substituierten Oxazol **146**. Es musste darauf geachtet werden, dass kein Wasser in der Reaktion vorhanden war, da dieses sonst als Elektrophil den Reaktionsablauf störte und die deprotonierte Spezies zum 5-Methyloxazol **184** reagierte.

Um die Abwesenheit von Wasser zu gewährleisten, wurden die Edukte für 12 h in 1.67 M Lösungen in THF über Molekularsieb (3 Å) gelagert, und diese Lösungen in der Reaktion eingesetzt. Des Weiteren musste für eine optimierte Ausbeute die LDA Lösung stark verdünnt werden (0.27 M) und sehr langsam über einen Zeitraum von 45 Minuten zugegeben werden. Auf diese Weise konnten 4-Iod-5-methyloxazol **146** und 4-Brom-5-methyloxazol **194** in sehr guter Ausbeute erhalten werden (91% und 90%).

1.4 Aufbau der Methylpenta-2,4-dienoat-Teilstruktur

Der Methylester **145** sollte ausgehend von Propargylalkohol **149** in wenigen Stufen erhalten werden und anschließend mit den 4-Halo-5-methyloxazolen **146** und **194** verknüpft werden. Leider verlief bereits die erste Stufe nicht so selektiv wie erhofft. Die Hydrostannylierung sollte selektiv den (*E*)-Allylalkohol **195** ergeben,^[124] allerdings konnte bei dieser Reaktion die Regioselektivität nicht ausreichend kontrolliert werden. Sowohl das endständig stannylierte Produkt **195** als auch der Allylalkohol mit der Stannylfunktion in α -Position **197** wurden isoliert (Schema 45). Als besonders problematisch erwies sich, dass die beiden Regioisomere **195** und **197** nicht mittels Säulenchromatographie getrennt werden konnten.

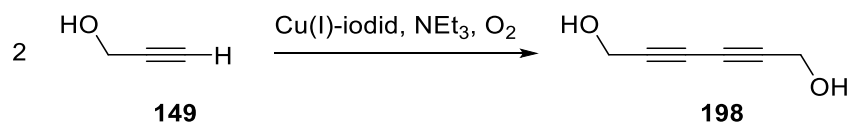


Schema 45. Hydrostannylierung von Propargylalkohol **149**.

Dieses Problem der Regioselektivität und das damit einhergehende Trennungsproblem wurden zum Anlass genommen, die Synthese des Esters **145** zu überdenken. Anstatt den $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester als fertigen Baustein an die 4-Halooxazole **146** oder **194** zu koppeln, sollte der Aufbau des Esters am Oxazolbaustein erfolgen. Hierfür sollten die 4-Halooxazole **146** und **194** zunächst in einer Sonogashira-Reaktion mit Propargylalkohol verknüpft werden und das Alkin anschließend selektiv in ein (*E*)-Alken überführt werden.

1.5 Aufbau der Osthälfte

Um ein Bisalkenyloxazol zu erhalten, sollte im nächsten Schritt eine Sonogashira-Reaktion zwischen den 4-Halooxazolen **146** und **194** und Propargylalkohol **149** durchgeführt werden. Leider wurde mit 4-Bromoxazol **194** kein Umsatz des Eduktes beobachtet. Auch mit Variation der Base von Triethylamin zu Diisopropylamin bzw. Diisopropylethylamin oder der Verwendung eines anderen Palladium-Katalysators ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) konnte keine Produktbildung erreicht werden. Das 4-Iodoxazol **146** hingegen reagierte mit $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (15 mol %), Kupfer(I)-iodid (30 mol %) und mit Triethylamin als basische Komponente bereits bei Raumtemperatur (Schema 47). Es konnte das 4-Alkin-substituierte Oxazol **199** in guter Ausbeute (89%) erhalten werden. Die Inaktivität von 4-Bromoxazol **194** gegenüber Propargylalkohol **149** könnte damit erklärt werden, dass in der Sonogashira-Reaktion die Rate der oxidativen Addition von halogenierten Aromaten von ArI zu ArBr und ArCl abnimmt.^[162,163] Bei der Durchführung der Sonogashira-Reaktion musste darauf geachtet werden, dass nur sorgfältig entgastes Acetonitril als Lösungsmittel eingesetzt wurde, andernfalls verringerte sich die Ausbeute für **199** auf unter 5%. Als Ursache konnte hier die Glaserkupplung identifiziert werden, welche in Anwesenheit von Sauerstoff, Kupfer(I)-iodid und einer Base abläuft. Hierbei reagiert der Propargylalkohol, statt in der Sonogashira-Reaktion, in einer oxidativen Dimerisierung zu Hexa-2,4-diin-1,6-diol (**198**, Schema 46) und steht für die eigentliche Reaktion nicht mehr zur Verfügung.



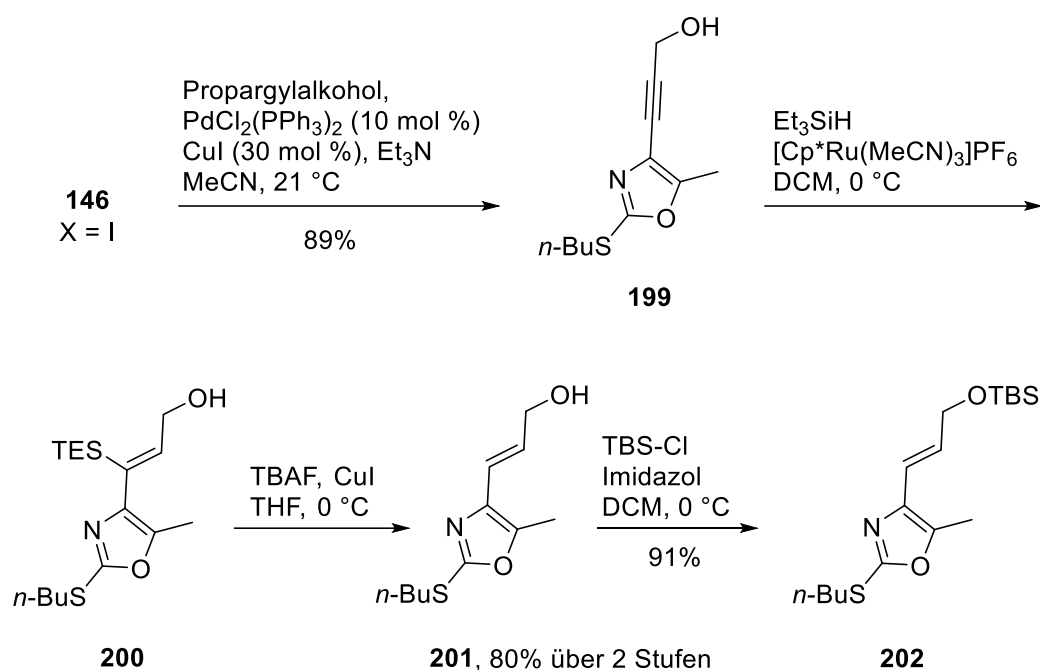
Schema 46. Alkin Homokupplung durch Kupfer vermittelte Glaserkupplung.

Im nächsten Schritt sollte das Alkin selektiv zum (*E*)-konfigurierten Alken umgewandelt werden. Eine der gängigsten Arten, eine (*E*)-selektive Semihydrierung von Alkinen durchzuführen, ist die Birch-Reduktion mit Lithium oder Natrium in flüssigem Ammoniak.^[164] Allerdings erfordern diese Methoden sehr drastische Reaktionsbedingungen, während nur bedingt funktionelle Gruppen toleriert werden.

[162] Y. Chang, J. J. Teo, H. C. Zeng, *Langmuir* **2005**, *21*, 1074-1079.

[163] H. L. Xu, W. Z. Wang, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1511-1514; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1489-1492.

[164] M. M. Heravi, M. V. Fard, Z. Faghihi, *Curr. Org. Synth.* **2015**, *19*, 1491-1525.



Schema 47. Aufbau der ungesättigten Seitenkette in 4-Position von Oxazol **146** mittels Sonogashira-Reaktion, Hydrosilylierung und Desilylierung.

Eine weitere Methode zur Überführung von Alkinen in Alkene ist die Hydrosilylierung, bei der typischerweise Triethoxysilan mit Hilfe eines Ruthenium Katalysators an das Alkin addiert wird. Trost et al. entwickelten eine rutheniumkatalysierte (*E*)-selektive Hydrosilylierung von sowohl terminalen als auch internen Alkinen mit $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ als Katalysator.^[165,166] Auch Fürstner et al. bedienten sich dieses kationischen Rutheniumkatalysators, um eine ähnliche Hydrosilylierungs- und Desilylierungssequenz zu entwickeln und so makrozyklische Alkine in (*E*)-konfigurierte Alkene zu überführen.^[167] Trost et al. untersuchten zudem die Reduzierung von Propargylalkoholen und stellten fest, dass beim Einsatz von Triethoxysilan nur Zersetzung des Edukts beobachtet wurde und kein Vinylsilan isoliert werden konnte.^[168] Als Grund vermuteten sie die geringe Stabilität der Produkte. Die Bildung der *trans*-Vinylsilane gelang ihnen schließlich mit dem Wechsel von Triethoxysilan zu Triethylsilan. Durch anschließende Protodesilylierung gelang es formal Alkine in (*E*)-konfigurierte Alkene zu reduzieren. Zunächst wurde vermutet, dass die *trans*-Hydrosilylierungsprodukte durch eine *syn*-Silylmetallierung, gefolgt von der Isomerisierung des Alkens und anschließender reduktiver Eliminierung gebildet würden. Trost et al. führten aber weitergehende Studien zum Verlauf des Mechanismus durch, denn sie gingen davon aus, dass die saubere *trans*-Addition gegen einen solchen Verlauf spräche.

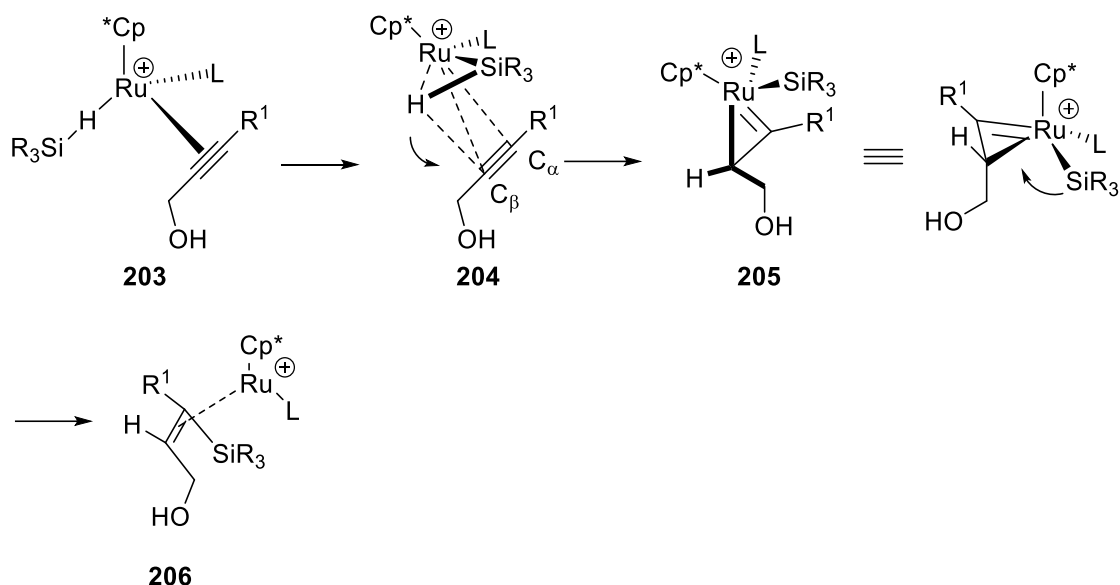
[165] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12726-12727.

[166] B. M. Trost, Z. T. Ball, T. Jöge, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7922-7923.

[167] A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2002**, 2182-2183.

[168] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17644-17655.

Sie schlussfolgerten, gestützt durch computerchemische Berechnungen, dass eine Drei-Komponenten-Addition ablaufen müsste (Schema 48). Die Hydrid-Insertion sollte konzertiert mit der oxidativen Addition stattfinden und das Hydrid, nach Markovnikov, in der weniger sterisch gehinderten Position eingeführt werden.



Schema 48. Mechanismus, nach Trost et al., zur Hydrosilylierung von Propargylalkohol mit Triethylsilan und $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ als Katalysator.

Die Drehung um die C_α - C_β -Bindung nach erfolgter Hydrid-Insertion in **204** führt zur Bildung eines Metallacyclopropen-Intermediats **205** und somit zur *trans*-Konfiguration des Produkts. Nach α -Silylwanderung im Metallazyklopropen-artigen Übergangszustand **205** sollte das *trans*-Additionsprodukt **206** gebildet werden.

Im hier beschriebenen Fall der Synthese von 4-Vinylalkohol **201** erfolgte die (*E*)-selektive Reduzierung des Alkins durch eine Hydrosilylierung mit Triethylsilan und $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ als Katalysator nach Trost (Schema 47).^[168] Es wurde zunächst das Triethylsilanaddukt **200** gebildet und anschließend sollte durch Desilylierung mit TBAF das Alken **201** erhalten werden. Allerdings konnte bei der Desilylierung nur die Zersetzung des Eduktes beobachtet werden, ohne dass mittels DC das gewünschte Produkt beobachtet wurde. Trost et al. beobachteten, dass TBAF für die Desilylierung von Vinylsilanen, die zudem eine Acetat-Funktion enthielten, ungeeignet war.^[166] Sie fanden allerdings heraus, dass durch Zugabe von Kupfer(I)-iodid zu TBAF in THF eine saubere Desilylierung ihres empfindlichen Substrats möglich war. Sie schrieben dem Kupfersalz zwei Aufgaben zu. Zum ersten schien es die Desilylierung zu vereinfachen, denn die Spaltung der Kohlenstoff-Silizium-Bindung konnte nach Zugabe von Kupfer(I)-iodid schon bei niedrigeren Temperaturen durchgeführt werden als mit reinem TBAF. Zum zweiten schien das Kupfer(I)-ion die Reaktivität des TBAF herabzusetzen, so dass dieses unreaktiver für nicht katalytische Reaktionen war.

Der Einsatz von Kupfer(I)-iodid (0.30 Äq.) ermöglichte auch die Desilylierung von Vinylsilan **200** mit TBAF in THF bei 0 °C zum (*E*)-Alkene **201**, ohne dass eine Zersetzung des Edukts beobachtet wurde. Die (*E*)-Konfiguration der Doppelbindung in **201** konnte anhand der Kopplungskonstante $^3J_{\text{HH}} = 15.0 \text{ Hz}$ bestätigt werden. So konnte eine selektive Hydrosilylierungs-/Desilylierungs-sequenz zum (*E*)-Alken **201** in guter Ausbeute (80%) durchgeführt werden. Der Aufbau der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Esterfunktion wurde an dieser Stelle unterbrochen, da befürchtet wurde, dass die Carbonylfunktion anfällig für Nebenreaktionen bei den folgenden Kupplungsversuchen sein könnte. Deshalb wurde Allylalkohol **201** zunächst mit TBS-Chlorid in den Silylether **202** überführt (Schema 47).

1.6 Aufbau der Westhälfte

Iodalken **177** und das geschützte Tetraol **176** sollten zur Westhälfte des Makrozyklus **139** verbunden werden. Die Verknüpfung könnte über eine Wittig-artige Reaktion erfolgen, allerdings bestand die Schwierigkeit darin, dass die neue Doppelbindung (*E*)-konfiguriert gebildet werden musste. Eine Möglichkeit zum (*E*)-selektiven Aufbau von Alkenen ist die Julia-Kocieński-Olefinierung, welche zudem noch viele funktionelle Gruppen toleriert.^[169,170] Pospíšil erhöhte die (*E*)-Selektivität der Olefinierung durch Zugabe von chelatisierenden Zusätzen wie 18-Krone-6.^[171] Da viele funktionelle Gruppen in dieser Reaktion toleriert werden und in der Literatur ein Fall für eine Julia-Kocieński-Olefinierung in Anwesenheit eines Iodalkens gefunden wurde,^[172] wurde diese Reaktion zum Aufbau der Westhälfte von Salarin C ausgewählt. Dazu mussten die einzelnen Komponenten, der Aldehyd und das Sulfon, zunächst vorbereitet werden.

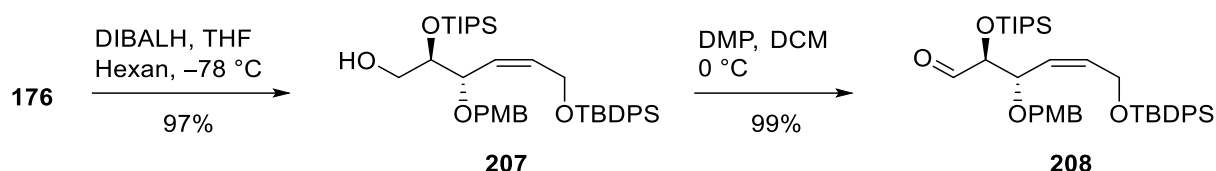
Versuche, das geschützte Tetraol **176** in einen Thioether zu überführen, erwiesen sich aufgrund des sterischen Anspruchs der Substituenten in α -Position des Alkohols als schwierig, weshalb dieser Teil zum Aldehyd umgebaut wurde. Der Pivalinsäureester **176** wurde dafür zunächst mit DIBALH zu Pivalinsäure und zum primären Alkohol **207** reduziert. Der primäre Alkohol **207** wurde in sehr guter Ausbeute (97%) erhalten und konnte im nächsten Schritt ohne Schwierigkeiten mit dem Dess-Martin-Periodinan zum Aldehyd **208** oxidiert werden (Ausbeute 99%, Schema 49).

[169] M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4833-4836.

[170] P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocieński, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26-28.

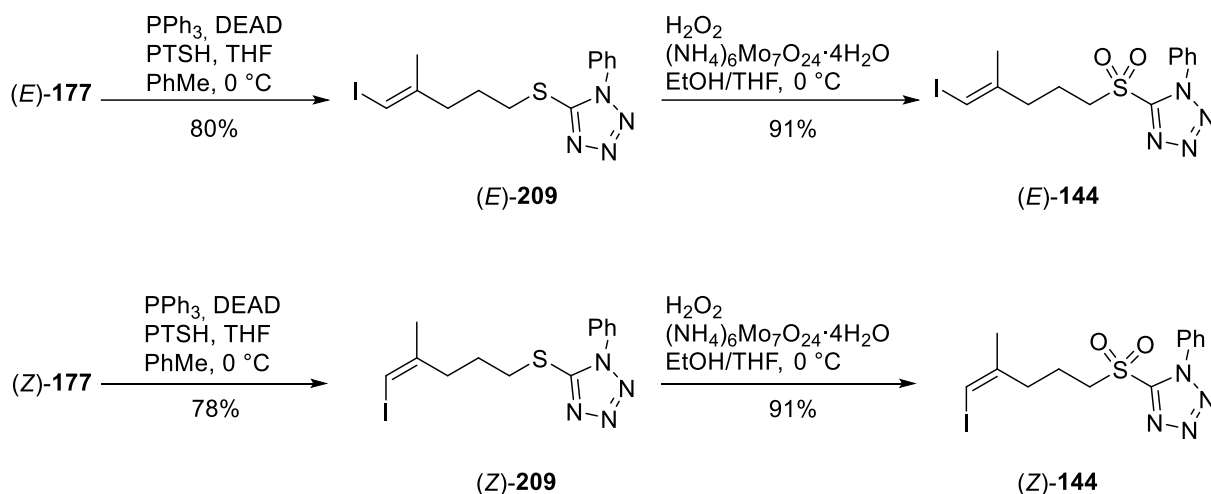
[171] J. Pospíšil, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2348-2352.

[172] M. J. Schnermann, F. A. Romero, I. Hwang, E. Nakamaru-Ogiso, T. Yagi, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11799-11807.



Schema 49. Synthese des Aldehyds **208** durch Entschützung und Oxidation.

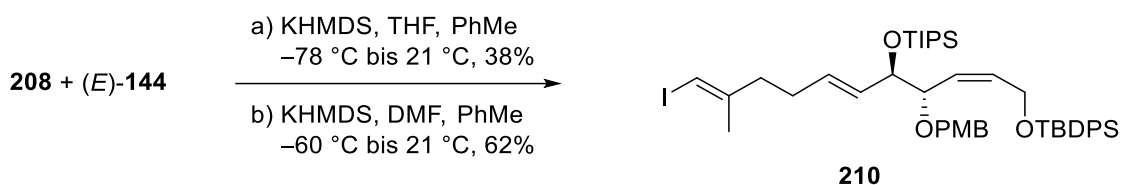
Die Iodalkene (*E*)-**177** und (*Z*)-**177** sollten in einer zweistufigen Synthese in den jeweiligen Julia-Kocieński-Baustein überführt werden. Hierfür wurde (*E*)-**177** unter Mitsunobu-Bedingungen (PPh_3 , DEAD) mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfid (PTSH) in Toluol umgesetzt. Der Thioether (*E*)-**209** wurde in guter Ausbeute erhalten (80%), und die Reaktion lieferte auch bei großen Ansätzen (>5 mmol) die gleiche Ausbeute. In der zweiten Stufe wurde der Thioether (*E*)-**209** mittels einer Mischung aus Ammoniummolybdat und H_2O_2 zum Sulfon (*E*)-**144** oxidiert (Schema 50).



Schema 50. Umwandlung der Iodalkene (*E*)-**177** und (*Z*)-**177** in die Sulfone (*E*)-**144** und (*Z*)-**144**.

Für das (*Z*)-Iodalken **177** verlief die Synthesesequenz unter gleichen Reaktionsbedingungen und ähnlichen Ausbeuten zu (*Z*)-**209** und (*Z*)-**144** (78% und 91%).

Mit beiden Komponenten für die Julia-Kocieński-Olefinierung in Händen, wurde die eigentliche C-C-Kupplung angegangen. Bei dieser Reaktion wurde zunächst das Sulfon (*E*)-**144** in α -Position mit einer geeigneten Base deprotoniert und anschließend der Aldehyd **208** zugegeben. Nach den Ergebnissen von Pospíšil und Boger wurden die Reaktionsbedingungen mit KHMDS als Base, THF und Toluol als Lösungsmittel gewählt.^[171,172] Die Ausbeute in diesem System betrug leider nur 38%, weshalb die Reaktionsbedingungen systematisch variiert wurden (Schema 51).



Schema 51. Julia-Kocięski-Olefinierung des Aldehyds **208** und des Sulfons (*E*)-**144**.

Die beste Ausbeute von 62% wurde erhalten, wenn die Deprotonierung des Sulfons (*E*)-**144** in DMF bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ erfolgte und der Aldehyd **208** direkt im Anschluss zum Reaktionsgemisch gegeben wurde. Wurde der Aldehyd nicht innerhalb der ersten Minuten nach dem Zutropfen der Base zugegeben, verringerte sich die Ausbeute drastisch ($<20\%$). Als Grund konnte hier die Selbstkondensation des Sulfons in Anwesenheit einer Base identifiziert werden. Der Versuch das mögliche Kondensationsprodukt zu isolieren, gelang leider nicht. Das Julia-Kocięski-Produkt **210** konnte somit in zehn linearen Stufen ausgehend von dem als Butan-2,3-diacetal geschützten Glyceraldehyd **158** in einer Gesamtausbeute von 14% erhalten werden.

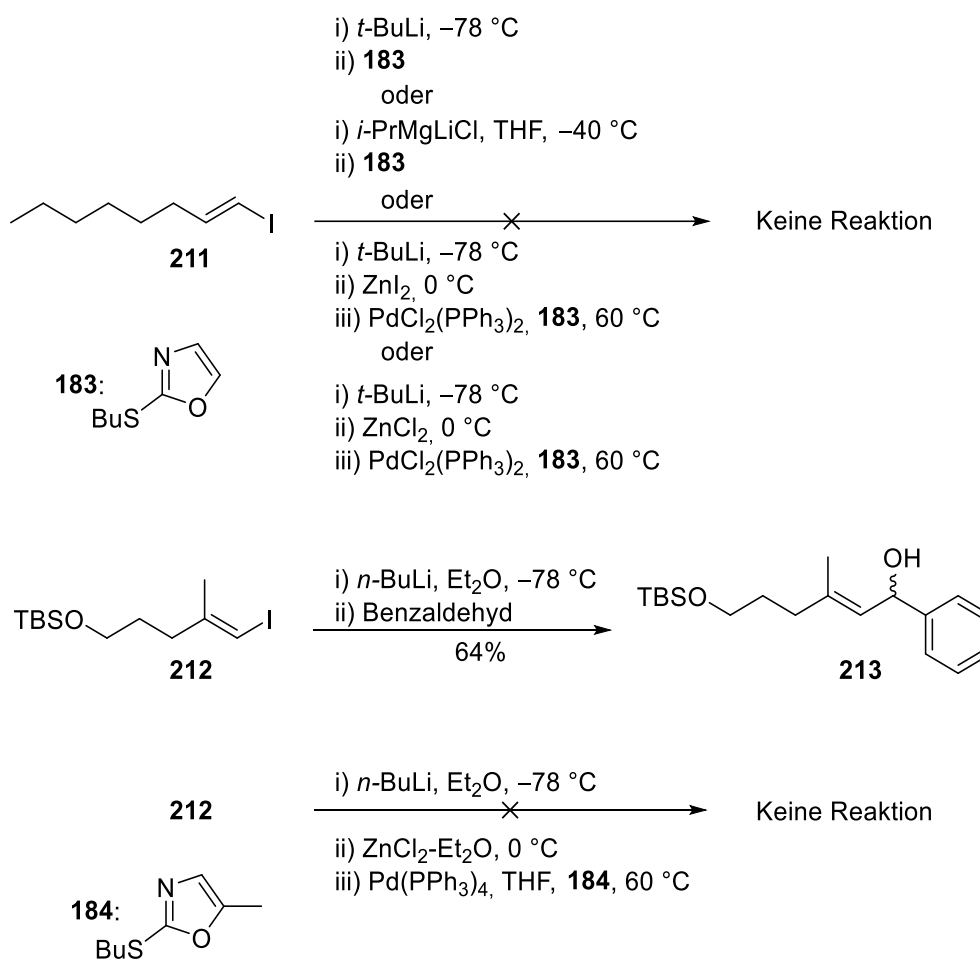
1.7 Verknüpfung der Fragmente

1.7.1 Kupplung von Sulfanyloxazolen mit Organozinkspezies

Als nächstes sollte versucht werden, den Oxazolbaustein **202** und den kombinierten Baustein **210** in einer Negishi-artigen Reaktion zu verknüpfen. In der Literatur konnten keine Beispiele für eine Verknüpfung von Alkylsulfanyl-substituierten Oxazolen mit sp^2 -Kohlenstoffen gefunden werden. Stambuli et al. untersuchten ebenfalls bisher nur die Reaktion mit Aryl (sp^2) und Alkyl (sp^3) Reaktionspartnern.^[116] Zu diesem Zweck wurden Testversuche durchgeführt, um die metallkatalysierte C-C-Kupplung von 2-(*n*-Butylsulfanyl)oxazol **202** und dem Iodalken **210** zu untersuchen. Zunächst sollte festgestellt werden, ob die Reaktion mit einem (*E*)-konfigurierten Iodalken ablief, da dort eine mögliche sterische Hinderung durch die weiteren Alkensäbstituenten vermieden würde.

Leider waren die Ergebnisse wenig vielversprechend (Schema 52). Die Versuche, (*E*)-1-Iodoct-1-en (**211**) als Lithium- oder Grignard-spezies mit 2-(*n*-Butylsulfanyl)oxazol (**183**) zu verknüpfen, scheiterten ebenso wie der Versuch das Iodalken **211** zunächst in eine Organozinkverbindung zu überführen. Da (*E*)-1-Iodoct-1-en (**211**) zu unpolar war, um es per DC zu beobachten, wurden weitere Versuche mit dem (*E*)-konfigurierten Iodalken **212** unternommen. Die Reaktion von **212** mit *n*-BuLi und Benzaldehyd verlief in einer Ausbeute von 64% zum Produkt **213** und zeigte somit, dass der Halogenmetallaustausch zur lithiierten Spezies erfolgte.

Der Versuch, nach dem Halogenmetallaustausch eine Transmetallierung mit Zinkchlorid durchzuführen funktionierte nicht. Bei der anschließenden Umsetzung mit *n*-Butylsulfanyloxazol **184** und Pd(PPh₃)₄ konnte kein Kupplungsprodukt erhalten werden.



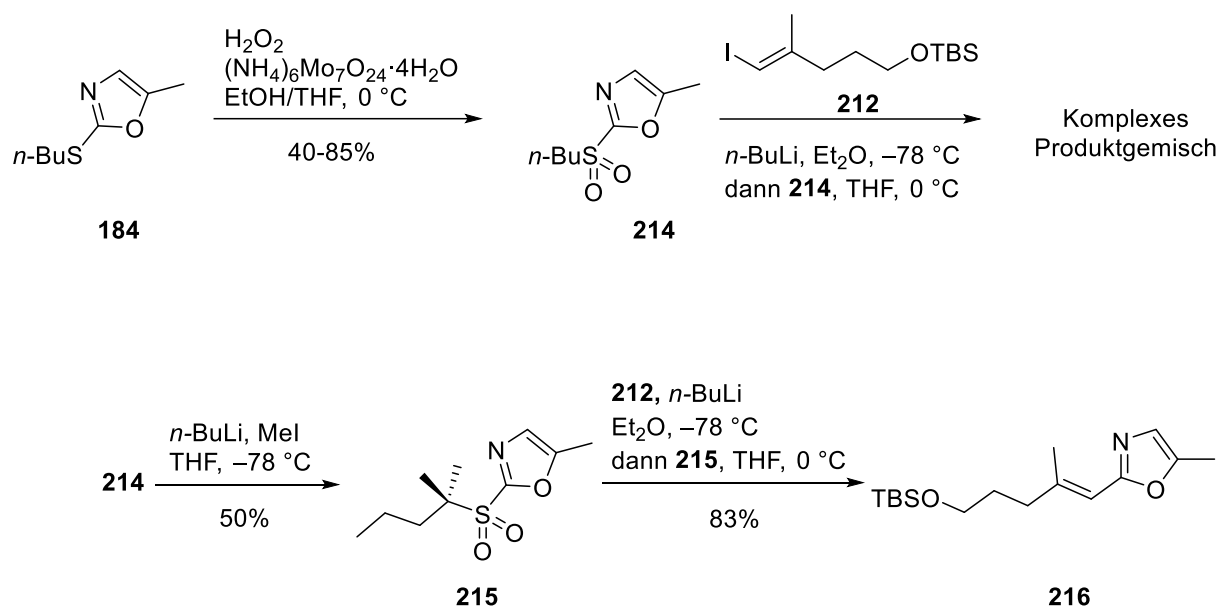
Schema 52. Testansätze zur Negishi-artigen C-C-Kupplung von Iodalkenen und *n*-Butylsulfanyloxazolen.

1.7.2 Aktivierung der Sulfanylfunktion

Eine Alternative musste her. Williams et al. zeigten, dass Phenylsulfonyl durch Organolithiumverbindungen substituiert werden kann.^[173] Deshalb wurde die *n*-Butylsulfanylfunktion zunächst durch Oxidation zum Sulfon aktiviert. Um nicht den wertvollen Oxazolbaustein **202** zu verbrauchen, wurde zunächst 2-(*n*-Butylsulfanyl)-5-methyloxazol (**184**) mit Ammoniummolybdat und Wasserstoffperoxid zum Sulfon **214** oxidiert, um das Verhalten der Sulfone zu untersuchen (Schema 53).

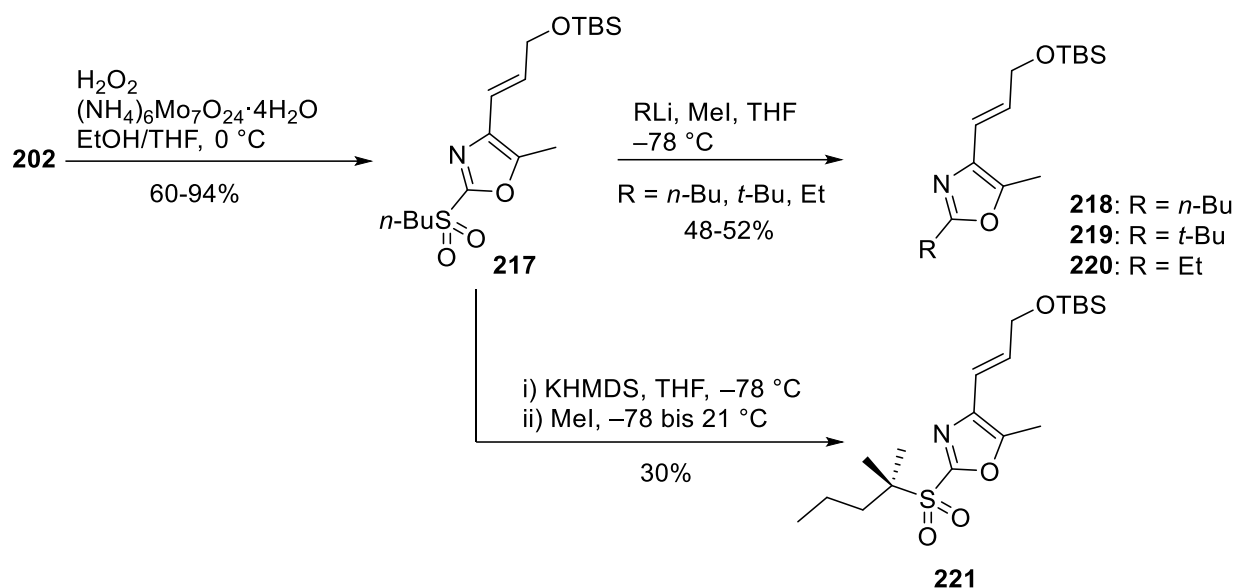
[173] D. R. Williams, L. Fu, *Org. Lett.* **2010**, 12, 808-811.

Der anschließende Versuch, Sulfon **214** mit einer Organolithiumspezies aus Iodalken **212** umzusetzen, ergab leider nur eine Mischung aus Produkten, die nicht getrennt werden konnten. Der Grund hierfür lag in den beiden aziden α -Protonen am Sulfon. Die Organolithiumspezies deprotonierte zunächst die α -Position, weshalb keine nukleophile Austauschreaktion mehr durchgeführt werden konnte. Deshalb wurde *n*-Butylsulfonyloxazol **214** einer α,α -Dimethylierung unterzogen. Anschließend konnte eine 2-Alkenylierung von **215** zu **216** in guter Ausbeute (83%) durchgeführt werden (Schema 53).



Schema 53. Testansätze zur Aktivierung der Sulfanylfunktion von Methyloxazol **184** und anschließender Reaktion mit einer Organolithiumverbindung.

Eine Übertragung dieser Reaktion auf Oxazol **202** erwies sich allerdings als schwierig. Die Oxidation der Sulfanylseitenkette zum Sulfon musste genau kontrolliert werden, da bei zu langer Reaktionszeit teilweise Desilylierung zu beobachten war. Der Versuch, erst die Sulfanylfunktion des Allylalkohols **201** zu aktivieren und anschließend die TBS Schutzgruppe einzuführen, scheiterte an der hohen Reaktivität des Sulfons, und der Silylether **217** konnte nur in geringer Ausbeute erhalten werden. Deshalb wurde die Oxidation von **202** zum Sulfon **217** weiter untersucht. Variation der Temperatur und Reaktionszeit ergaben, dass bei einer Reaktionszeit von ca. 4 h bei 0 °C eine sehr gute Ausbeute von 94% erreicht werden kann (Schema 54).



Schema 54. Aktivierung der Sulfanylfunktion von **202** zum Sulfon **217** und anschließende Reaktion mit Organolithiumverbindungen sowie α,α -Dimethylierung zu **221**.

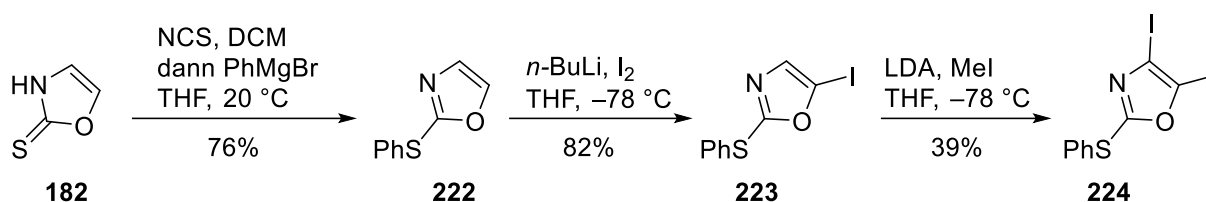
Allerdings war es unter den oben beschriebenen Bedingungen (Schema 54) nicht möglich Sulfon **217** erfolgreich einer α,α -Dimethylierung zu unterziehen. Stattdessen wurde in **218** eine Substitution der *n*-Butylsulfonylgruppe durch eine *n*-Butylkette beobachtet. Da nicht eindeutig war, ob die *n*-Butylkette aus dem Edukt oder aus dem verwendeten *n*-BuLi stammt, wurde Sulfon **217** mit weiteren Lithiumreagenzien (*t*-BuLi, EtLi) umgesetzt. In beiden Fällen wurde die Substitution der *n*-Butylsulfonylkette beobachtet und es konnten 2-*tert*-Butyloxazol **219** und 2-Ethyloxazol **220** erhalten werden. Die zuvor beobachtete *n*-Butylkette in **218** stammte also aus dem eingesetzten Lithiumreagenz *n*-BuLi. Die α,α -Dimethylierung zu **221** konnte schließlich durch Variation der Reaktionsbedingungen unter Verwendung von KHMDS als Base und Iodmethan als Nukleophil erreicht werden. Allerdings konnte **221** nur in geringer Ausbeute (30%) isoliert werden, weshalb die Dimethylierung in α -Position verworfen wurde.

1.7.3 Phenylsulfonyloxazol als mögliche Alternative

Ein weiterer Ansatz zur Verknüpfung des Oxazolgerüsts mit einem Iodalken bestand darin, ein Phenylsulfonyloxazol nach Williams et al. aufzubauen.^[173] Bei dieser Verbindung wären keine Wasserstoffatome in α -Position des Sulfanylsubstituenten vorhanden, und die verlustreiche α,α -Dimethylierung, wie im Falle von *n*-Butylsulfonyloxazol **217**, würde vermieden. Die Synthese begann ausgehend von Thion **182**, welches durch Umsetzen mit *N*-Chlorsuccinimid und anschließender Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid in den Phenylthioether **222** überführt wurde.^[174] Die Iodierung in 5-Position zu **223** erfolgte, wie für *n*-Butylsulfonyloxazol **183**, mit *n*-BuLi und Iod in guter Ausbeute (82%, Schema 55).

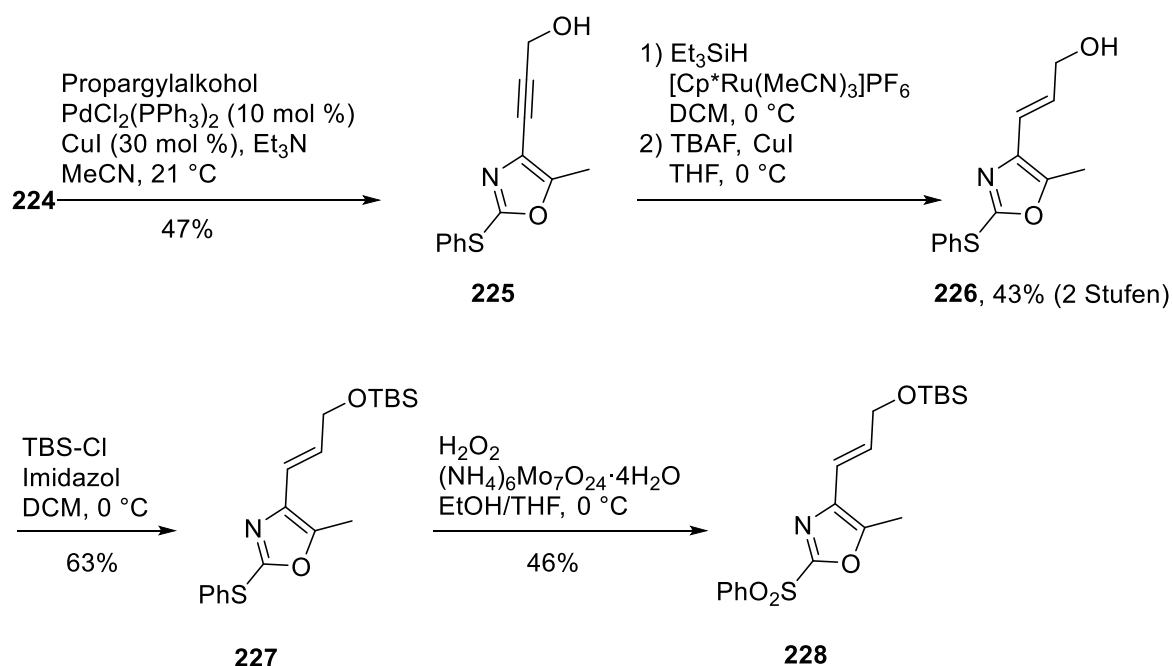
[174] I. M. Yonova, C. A. Osborne, N. S. Morrisette, E. R. Jarvo, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1947-1953.

Der Einbau der Methylgruppe mittels Halogen-Dance-Reaktion zum dreifach substituierten Oxazol **224** gelang ebenfalls, allerdings in geringerer Ausbeute (39%) als für das *n*-Butylsulfanyloxazol **146**.



Schema 55. Synthese des dreifach substituierten Oxazols **224** aus dem Oxazolthion **182** mittels Grignard-Reaktion, Halogenierung und Halogen-Dance-Reaktion.

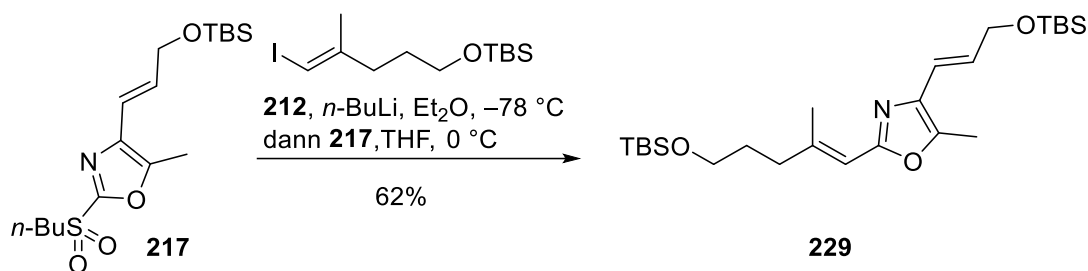
Die anschließende Sonogashira-Reaktion mit Propargylalkohol ergab das Alkin **225** in einer Ausbeute von 47% (Schema 56). Die darauffolgende Hydrosilylierungs-/Desilylierungssequenz lieferte den Allylalkohol **226** (43%), welcher mit TBS-Chlorid in den Silylether **227** überführt wurde (63%). Die Oxidation zum Sulfon **228** war in der Tat weniger empfindlich als mit *n*-Butylsulfanyloxazol **202**, allerdings war die Gesamtausbeute für 2-(*n*-Butylsulfanyl)oxazol **202** mit 47% deutlich höher als für 2-(Phenylsulfanyl)oxazol **227** mit 3%. Deshalb wurde die Synthese mit *n*-Butylsulfanyl substituiertem Oxazol fortgesetzt.



Schema 56. Aufbau des Phenylsulfonyloxazols **228** aus dem dreifach substituierten Oxazol **224** mittels Sonogashira-Reaktion, Hydrosilylierung und Desilylierung zum Alken, Silylierung des primären Alkohols und Oxidation.

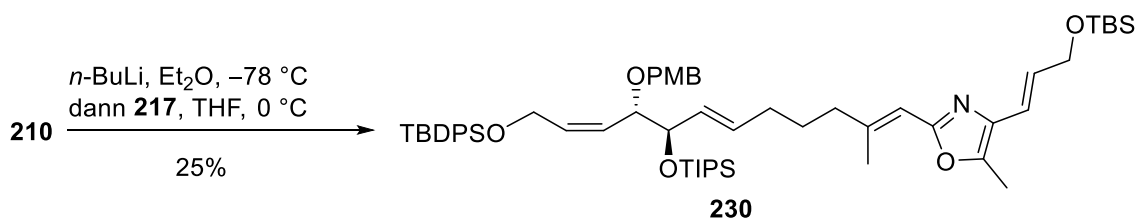
1.7.4 Kupplung des Sulfonyloxazols mit der Westhälfte

Statt eine α,α -Dimethylierung von **217** durchzuführen oder die Synthese durch Einsatz von Phenylsulfonyloxazol **228** fortzuführen, wurde die Aktivität von Sulfon **217** gegenüber *n*-BuLi weiter untersucht. Erste Versuche, die lithiierte Spezies aus Iodalken **212** mit Sulfon **217** umzusetzen, waren vielversprechend und ergaben, bei einem Überschuss der Organolithiumspezies, Bisalkenyloxazol **229** in guter Ausbeute (Schema 57).



Schema 57. Testansatz zur Untersuchung der Reaktivität von Sulfon **217** mit der Organolithiumverbindung aus Vinylidid **212**.

Als nächstes wurde das Alken **210** aus der vorherigen Julia-Kociński-Olefinierung lithiiert und in der nukleophilen Austauschreaktion mit Sulfon **217** eingesetzt. Allerdings konnte bei einem Einsatz von 1.1 Äquivalenten des Iodalkens **210** das Kupplungsprodukt **230** nur in geringer Ausbeute von 25% erhalten werden (Schema 58). Aus den vorherigen Resultaten konnte gefolgert werden, dass die Organolithiumverbindung aus dem Iodalken **210** zunächst wieder die α -Position des Sulfons **217** zweifach deprotonierte und deshalb weniger Lithiumverbindung für die Substitution zur Verfügung stand.

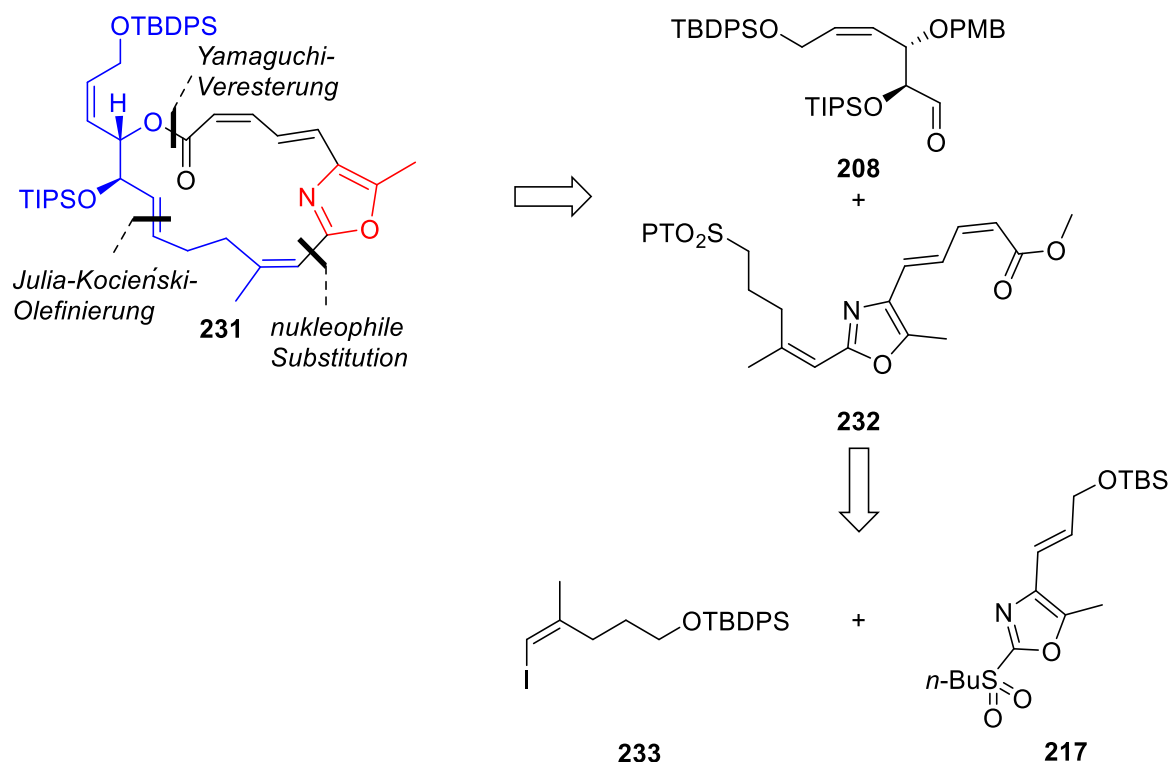


Schema 58. Reaktion des westlichen Fragments **210** mit dem Sulfon **217**.

Versuche, das Sulfon vorher mit KHMDS zu deprotonieren und anschließend die Organolithiumverbindung zuzugeben, ergaben keine Verbesserung der Ausbeute. Im Gegenteil, es konnte hauptsächlich eine Zersetzung des Eduktes beobachtet werden. Die Versuche, mit einem Überschuss an *n*-BuLi das Sulfon zuvor zu deprotonieren lieferten 2-(*n*-Butyl)oxazol **218** als Hauptprodukt. Das Kupplungsprodukt **230**, welches die drei Bausteine **144**, **208** und **217** beinhaltetete konnte ausgehend von 2,2-Diethoxyethan **150** in neun linearen Stufen in einer Ausbeute von 9.4%, bzw. ausgehend von dem als Butan-2,3-diacetal geschützten Glyceraldehyd **158** in elf linearen Stufen und einer Gesamtausbeute von 3.4% erhalten werden.

2. Anpassung der Syntheseroute

Da es nicht gelang, die Ausbeute der Reaktion zu erhöhen, ohne die Organolithiumverbindung im dreifachen Überschuss zuzugeben, wurde die Syntheseroute überdacht. Das überschüssige Iodalken **210** konnte bei der Kupplung mit dem Oxazol nicht zurückgewonnen werden und das Iodalken **210** erwies sich als synthetisch zu aufwändig (insgesamt 15 Stufen).

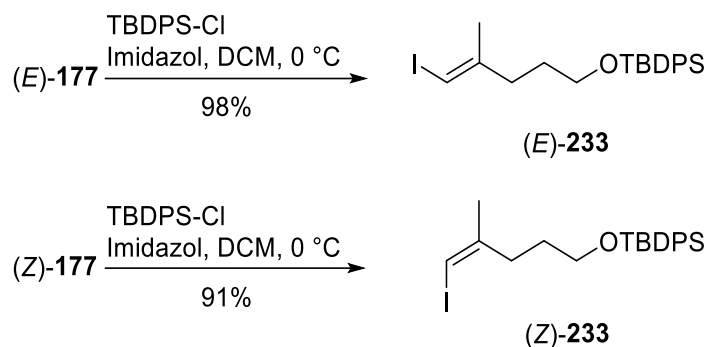


Schema 59. Neuer retrosynthetischer Ansatz zum Aufbau des Makrolaktos **231**.

Als Alternative wurde geplant, Oxazol **217** mit dem Iodalken **177**, welches innerhalb von nur zwei Stufen (s. Kapitel III.1.2) verfügbar war, zu verknüpfen. Dann sollte zunächst der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Ester über eine Still-Gennari-Reaktion aufgebaut werden, bevor Aldehyd **208** durch Julia-Kociński-Olefinierung installiert würde. Der Ringschluss zum Makrolakton **231** sollte weiterhin mit einer Yamaguchi-Veresterung durchgeführt werden (Schema 59).

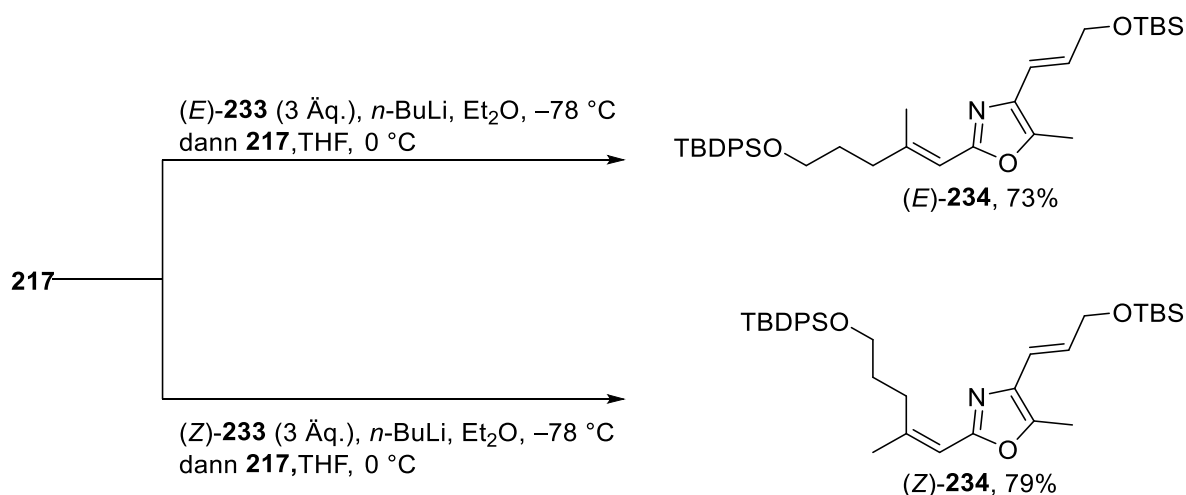
2.1 Kupplung von *n*-Butylsulfonyloxazol mit Iodalkenen

Da die beiden isomeren Iodalkene (*E*)-**177** und (*Z*)-**177** als primäre Alkohole vorlagen, wurden sie zunächst mit TBODPS-Chlorid als Silylether geschützt (Schema 60), denn es sollten keine unerwünschten Nebenreaktionen der freien Hydroxyfunktionen bei der geplanten nukleophilen Substitution auftreten.



Schema 60. Überführung der primären Alkohole **(E)-177** und **(Z)-177** in die Silylether **(E)-233** und **(Z)-233**.

Es wurde 2-(*n*-Butylsulfonyl)oxazol **217** sowohl mit **(E)-233** als auch mit **(Z)-233** umgesetzt, um zu untersuchen, ob in diesem Fall die Konfiguration des Iodalkens einen Einfluss auf die Reaktion hat. Die Organolithiumspezies wurde im dreifachen Überschuss angeboten, und es wurde stereospezifisch das jeweilige Bisalkenyloxazol **(E)-234** (73%) oder **(Z)-234** (79%) gebildet (Schema 61). Da beide Konfigurationen in ähnlicher Ausbeute (73% und 79%) gebildet wurden, wurde die Synthese des Esters zunächst mit beiden Verbindungen fortgesetzt.

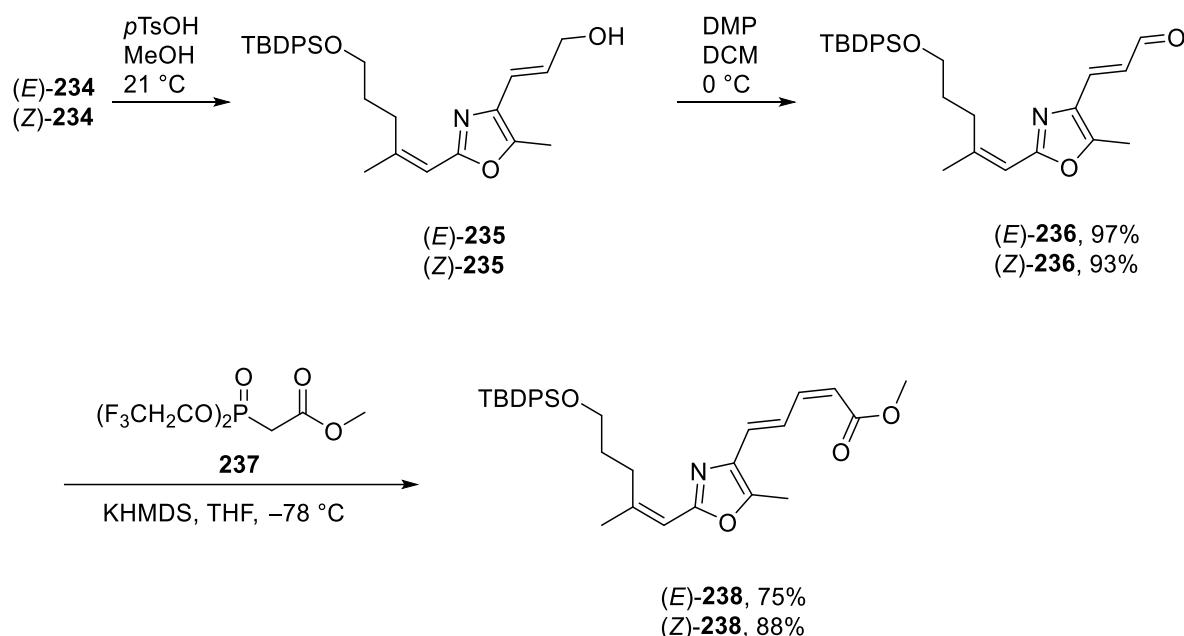


Schema 61. Nukleophile Substitution an Sulfon **217** mit den Iodalkenen **(E)-234** und **(Z)-234**.

2.2 Aufbau der Methyldienoat-Struktur

Um die 4-Alkenyl-Seitenkette des Oxazols zur $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Esterfunktion umzubauen, wurde zunächst der *tert*-Butyldimethylsilylether aus **234** chemoselektiv in Gegenwart des TBDPS-geschützten primären Alkohols mit *p*-Toluolsulfonsäure gespalten. Oxidation der primären Vinylalkohole **(E)-235** und **(Z)-235** mit Dess-Martin-Periodinan zu den Aldehyden **(E)-236** und **(Z)-236** verlief problemlos (97% und 93% über zwei Stufen, Schema 62). Eine Still-Gennari-Olefinierung mit Phosphorverbindung **237** und KHMDS als Base ergab die Ester **(E)-238** und **(Z)-238** (75%, 88%).

Für beide Produkte wurde jeweils nur ein Signalsatz sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum gemessen. Die Kopplungskonstanten der neu gebildeten Doppelbindung wurde zu jeweils $^3J_{\text{HH}} = 12 \text{ Hz}$ bestimmt. Mit der Still-Gennari-Olefinierung konnte also das (Z,E)-Diensystem des $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Esters selektiv aufgebaut werden.



Schema 62. Aufbau des $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Esters zu (E)-238 und (Z)-238.

Der Vergleich der beiden Synthesen ausgehend von (E)-233 und (Z)-233 zeigt, dass die Konfiguration der 2-Alkenylseitenkette keinerlei Einfluss auf die Synthese der Esterfunktion nimmt. Die beiden Isomere können im ^1H -NMR-Spektrum gut anhand der chemischen Verschiebung der Methylgruppe (22) und der Methylengruppe (10) unterschieden werden (Abbildung 22). Das Signal der Wasserstoffatome der Methylengruppe 10-H in (Z)-238 ist weiter ins Tieffeld verschoben und weist im Vergleich zu den Wasserstoffatomen der Methylengruppe 10-H von (E)-238 einen Unterschied von 0.40 ppm auf. Das Signal der Methylgruppe 22-H₃, die unmittelbar am isomerisierten Alken gebunden ist, ist für (Z)-238 um 0.30 ppm hochfeldverschoben. Die Signale von weiter entfernten Wasserstoffatomen unterscheiden sich nicht mehr so stark. So sind die Signale der Wasserstoffatome der Methylgruppe 27-H₃ am Oxazol für (Z)-238 im Vergleich zu (E)-238 nur etwa 0.10 ppm ins Hochfeld verschoben. Die Signale für das Diensystem weisen ebenfalls nur kleine Änderungen auf.

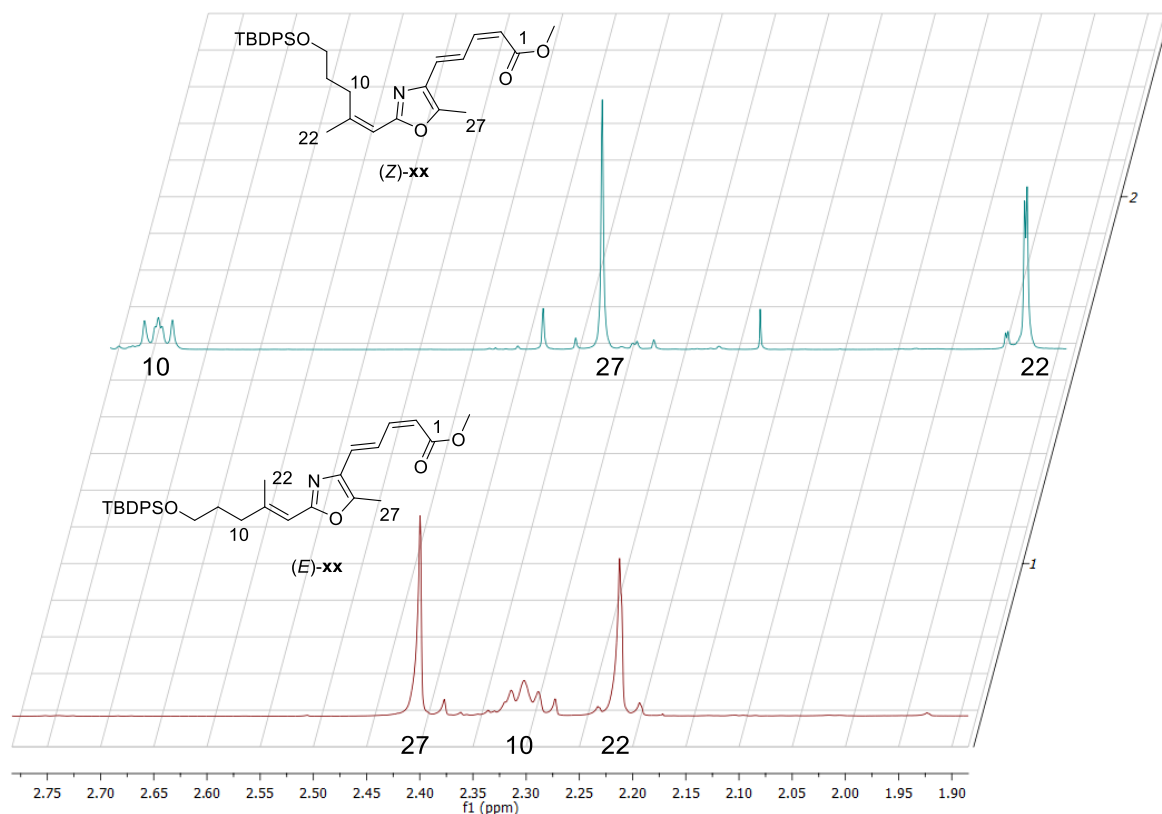


Abbildung 22. Gegenüberstellung von Ausschnitten der ¹H-NMR-Spektren (400 MHz, CDCl₃) von (Z)-**238** (oben) und (E)-**238** (unten).

Die NMR-Daten des offenkettigen Bisalkenyloxazols (Z)-**238** weisen eine große Ähnlichkeit zur entsprechenden Teilstruktur in Salarin C (**103**) auf (Tabelle 1). Besonders im Bereich von C1-C9, also dem konjugierten π -System der beiden Verbindungen, sind kaum Unterschiede zu beobachten. Die Wasserstoffatome des Diensystems (2-H bis 5-H) weisen im offenkettigen Fall im ¹H-NMR-Spektrum jeweils eine Aufspaltung mehr auf. So liegt z. B. 2-H im Oxazol (Z)-**238** als Dublett von Dubletts mit Kopplungskonstanten von $J = 11.7$ Hz und 0.6 Hz vor, während es im Salarin C (**102**) als Dublett mit $J = 12.1$ Hz auftritt. Im Naturstoff **102** treten die Wasserstoffatome 8-H und 22-H als Singulets auf, während im offenkettigen Fall (Z)-**238** für beide ein Dublett mit $J = 1.4$ Hz beobachtet wird. Im ¹³C-NMR-Spektrum unterscheiden sich die beiden Verbindungen an C6, dessen Signal für Oxazol (Z)-**238** um 6.0 ppm weiter tieffeldverschoben ist.

Des Weiteren wurde auch ein ¹H,¹⁵N-HMBC-Spektrum für (Z)-**238** aufgenommen und festgestellt, dass 5-H, 8-H und 27-H₃ eine Korrelation mit dem Stickstoff des Oxazols aufweisen, was mit den Daten für Salarin C (**102**) übereinstimmt (Abbildung 23). Auch die chemische Verschiebung der Oxazolstickstoffe ist in beiden Fällen ähnlich (δ_N -130 ppm in (Z)-**238** und -135 ppm in Salarin C (**102**), referenziert auf Nitromethan).^[90]

Aus den Übereinstimmungen der beiden Datensätze lässt sich ableiten, dass die Konfigurationen der Doppelbindungen in beiden Verbindungen gleich sind und somit die (2Z,4E) und (8Z) Geometrie bestätigt werden kann.

Tabelle 1: Vergleich der ^{13}C - und ^1H -NMR-Daten (C_6D_6) von Salarin C (**102**) und Bisalkenyloxazol (Z)-**238**.

Position	δC Mult, δH Mult (<i>J</i> in Hz), 102	δC Mult, δH Mult (<i>J</i> in Hz), (Z)- 238
1	164.9 s -	166.5 s -
2	117.5 d 5.72 d (12.1)	117.1 d 5.72 dd (11.7, 0.6)
3	142.9 d 6.47 t (12.1)	144.8 d 6.42 dd (11.7, 0.6)
4	126.0 d 8.50 dd (15.0, 12.1)	126.1 d 8.67 ddd (15.3, 11.7, 0.6)
5	128.7 d 6.22 d (15.0)	129.9 d 6.34 dd (15.3, 0.6)
6	128.7 s -	134.7 s -
7	159.3 s -	159.7 s -
8	110.6 d 5.87 s	111.8 d 6.02 d (1.4)
9	150.6 s -	150.4 s -
10	29.7 t 3.72 m / 2.00 m	30.7 t 2.92-2.89 m
11	29.5 t 1.51 m / 1.30 m	31.3 t 1.90-1.86 m
22	24.6 q 1.52 s	24.9 q 1.62 s
26	145.6 s -	145.8 s -
27	9.3 q 1.73 s	10.2 q 1.82 s

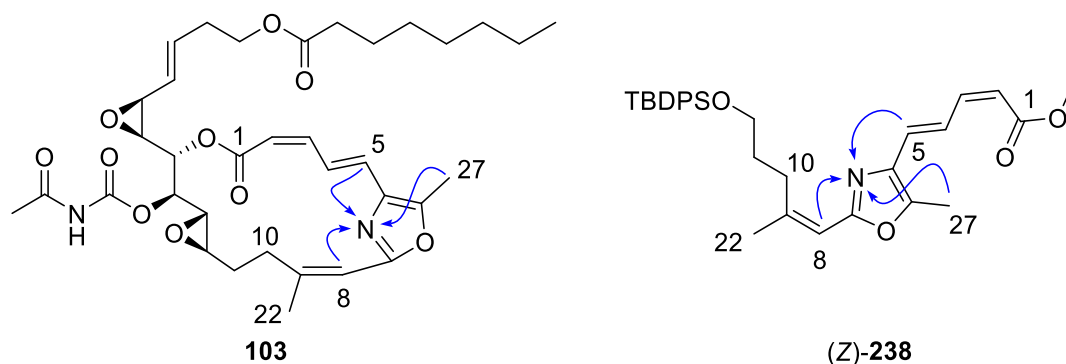
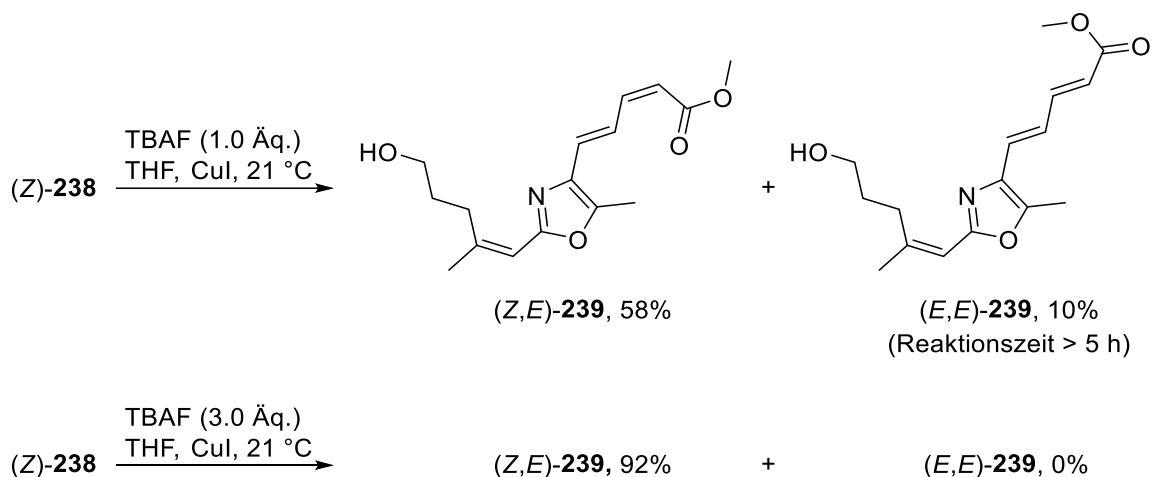


Abbildung 23. Strukturen von Salarin C (**103**) und dem Bisalkenyloxazol (Z)-**238** mit ^1H , ^{15}N -HMBC-Korrelationen (blau).

2.3 Verknüpfung der Bausteine zum Ringschlussvorläufer

2.3.1 Desilylierung zum primären Alkohol

Um den Aldehyd **208** mit dem Oxazolteil **238** zu verbinden, sollte eine Julia-Kocięński-Olefinierung, wie zuvor zur Bildung von **210** (Kapitel III.1.6) durchgeführt werden. Dafür musste zunächst der Silylether (Z)-**238** in den primären freien Alkohol **239** überführt werden.



Schema 63. Entschützung von (Z)-**238** zum primären Alkohol (Z,E)-**239** und Isomerisierung des Diensystems bei zu langer Reaktionszeit.

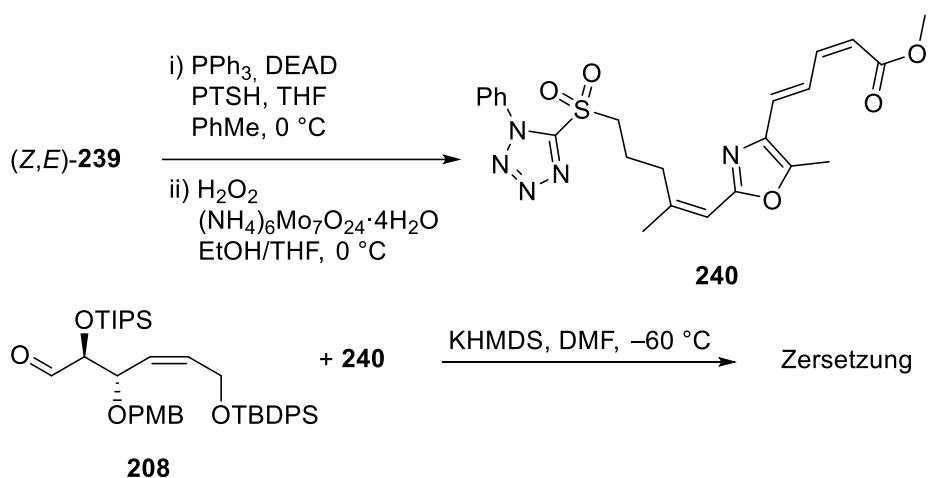
Der Versuch, die Silylschutzgruppe in (Z)-**238** mit TBAF als Fluoridquelle abzuspalten, gelang leider nicht. Das Edukt wurde zwar umgesetzt, allerdings wurde eine komplexe Mischung aus Produkten erhalten, die nicht einzeln isoliert und aufgeklärt werden konnten. Diese Beobachtung wurde bereits bei der Hydrosilylierungs/Desilylierungs-Sequenz gemacht, um Triethylsilan aus dem Alken **200** zu entfernen. Zugabe von Kupfer(I)-iodid, um die Aktivität des TBAF zu reduzieren, löste das Problem. Wurde (Z)-**238** mit TBAF in Anwesenheit von 0.3 Äquivalenten Kupfer(I)-iodid umgesetzt, wurde der Silylether selektiv gespalten (Schema 63). Allerdings trat ein weiteres Problem auf. Wurde Oxazol (Z)-**238** mit einem Äquivalent TBAF und 0.3 Äquivalenten Kupfer(I)-iodid in THF umgesetzt, dauerte es 12 h, bis kein Edukt mehr per DC nachweisbar war. Die Isolierung des vermeintlichen Produkts ergab aber, dass das (Z,E)-Diensystem teilweise zum (E,E)-Diensystem isomerisiert war. So wurden 58% von (Z,E)-**239**, aber auch 10% von (E,E)-**239** erhalten. Die Isomerisierung des Diensystems könnte zum einen Licht-induziert stattfinden, aber auch durch das Iodid des Kupfer(I)-iodids katalysiert werden. Shani et al. untersuchten bereits 1989 die iodkatalysierte Isomerisierung von konjugierten Diensystemen und stellten fest, dass die Isomerisierung auch im Dunkeln abläuft, wenn auch langsamer als mit sichtbarem Licht.^[175]

[175] R. Ideses, A. Shani, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1989**, *66*, 948-952.

Angewendet auf das hier dargestellte Problem, gelang es die Isomerisierung zu vermeiden, indem die Reaktion in kürzerer Zeit (ca. 4 h) durchgeführt wurde. Dafür wurde die Anzahl der Äquivalente an TBAF auf drei erhöht. Zudem wurde darauf geachtet, die Reaktion und auch die Isolierung unter Lichtausschluss durchzuführen. Unter Berücksichtigung dieser Bedingungen konnte der primäre Alkohol (*Z,E*)-**239** in guter Ausbeute (92%, Schema 63) erhalten werden.

2.3.2 Julia-Kocięski-Olefinierung zum Aufbau des Ringschlussvorläufers

Im nächsten Schritt wurde der primäre Alkohol (*Z,E*)-**239** in einer Mitsunobu-Reaktion (PPh_3 , DEAD in Toluol) mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfid umgesetzt und ohne säulenchromatographische Reinigung mit Ammoniummolybdat und Wasserstoffperoxid zum Sulfon **240** oxidiert (Schema 64). Versuche, Diethylazodicarboxylat (DEAD) durch weniger giftige Chemikalien wie Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) oder Tetramethylazodicarboxamid (TMAD) zu ersetzen, brachten keinen Erfolg. Im Fall von DIAD kam es zum Aufarbeitungsproblem, da selbst säulenchromatographisch das DIAD-Nebenprodukt nicht abgetrennt werden konnte. TMAD hingegen lieferte keinerlei Umsatz.

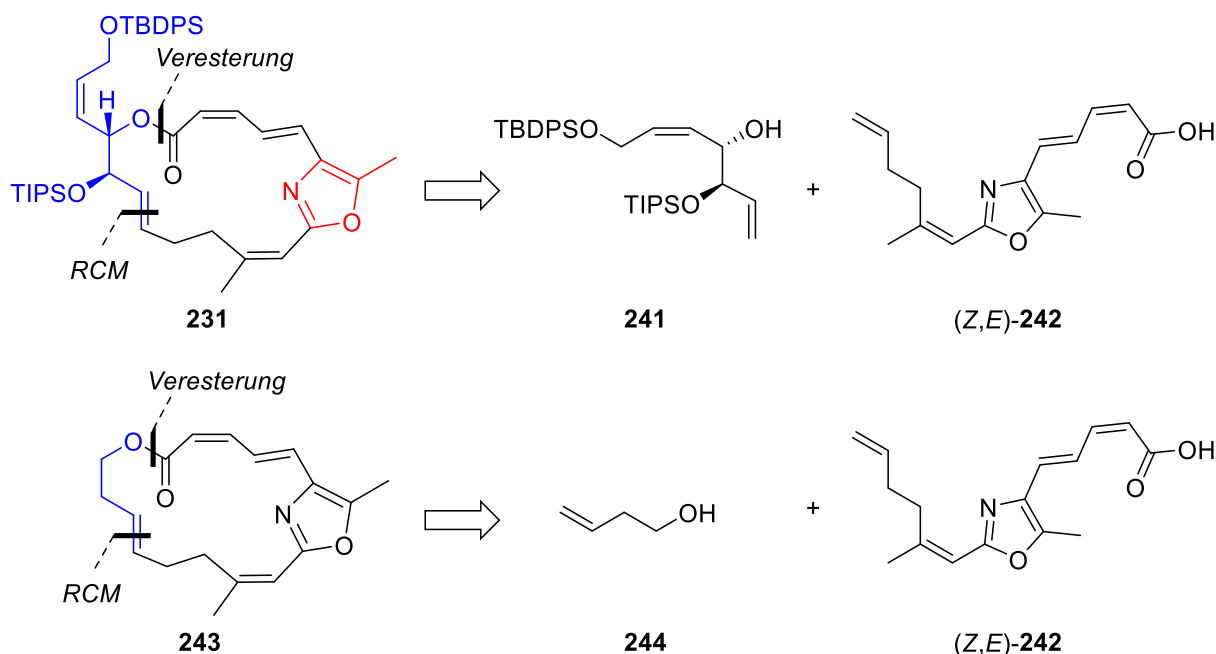


Schema 64. Umwandlung von (*Z,E*)-**239** zum Julia-Kocięski-Baustein **240** und Reaktion mit Aldehyd **208**.

Zur Julia Kocięski-Olefinierung von Aldehyd **208** mit Sulfon **144** (Kapitel III.1.6) wurden bereits diverse Reaktionsbedingungen getestet. Die beste Ausbeute wurde erhalten, wenn Sulfon **144** mit Aldehyd **208** mit KHMDS in DMF bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt wurde. Diese Bedingungen wurden auch für die Reaktion von Sulfon **240** mit Aldehyd **208** ausprobiert. Leider wurde nur Zersetzung der Edukte beobachtet, und es gelang nicht nachzuvollziehen, was bei der Reaktion passierte. Da auch schon der Aufbau des Sulfons mit Produktverlusten einherging, wurde diese Route zum Verknüpfen der Bausteine (*Z,E*)-**239** und **208** verworfen. Weil es nicht gelang den offenkettigen Ringschluss-Vorläufer aufzubauen, wurde auch die Zyklisierung durch Yamaguchi-Veresterung verworfen.

3. Anpassung der Syntheseroute

Eine alternative Route zum Makrozyklus **231** ist in Schema 65 abgebildet. Die vorhandenen Bausteine **208** und (Z,E)-**239** würden zunächst in die terminalen Alkene **241** und (Z,E)-**242** umgewandelt und anschließend verestert. Der Ringschluss sollte über eine Ringschlussmetathese an der C12/C13 Doppelbindung im Makrozyklus erfolgen (Schema 65).



Schema 65. Überarbeitete Retrosynthese zum Aufbau des Makrozyklus **231** mittels Ringschlussmetathese und Retrosynthese zur Darstellung von Modellmakrozyklus **243**.

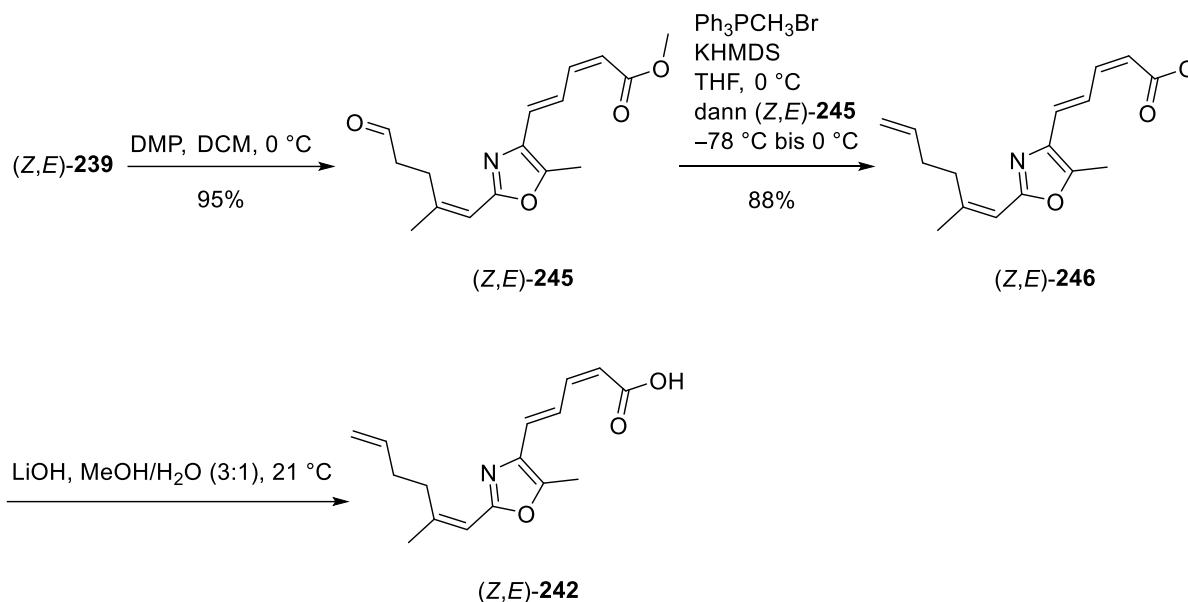
Um zu testen, ob eine Ringschlussmetathese prinzipiell für das Salarin C-System möglich ist, wurde zunächst der Modellmakrozyklus **243** anvisiert (Schema 65), dessen Ringschlussvorläufer durch Veresterung von Carbonsäure **242** mit But-3-en-1-ol (**244**) dargestellt werden sollte.

3.1 Modellverbindung

3.1.1 Aufbau der Carbonsäure

Der Aufbau der Carbonsäure **242** erfolgte beginnend mit der Oxidation von Alkohol (Z,E)-**239** mit Dess-Martin Periodinan zum Aldehyd (Z,E)-**245**. Es musste bei der Isolierung darauf geachtet werden, die Aufenthaltszeit des Aldehyds auf Kieselgel möglichst gering zu halten. Es wurde mit einem hohen R_f -Wert von $R_f = 0.49$ eluiert, da ansonsten die Ausbeute deutlich verringert wurde (~50% statt 95%). Im nächsten Schritt wurde der Aldehyd **245** mit Methyltriphenylphosphoniumbromid in einer Wittig-Reaktion zum terminalen Alken (Z,E)-**246** umgesetzt.

Hierbei wurde beobachtet, dass nach Zugabe des Aldehyds eine Erwärmung des Reaktionsgemisches auf 21 °C zu starken Einbußen bei der isolierten Ausbeute von (Z,E)-**246** führte. Wurde die Reaktion aber von –78 °C nur bis zu einer Temperatur von 0 °C aufgewärmt, konnte (Z,E)-**246** in guter Ausbeute (88%) erhalten werden (Schema 66).



Schema 66. Synthese von Carbonsäure (Z,E)-**242** ausgehend von Alkohol (Z,E)-**239** mittels Dess-Martin-Oxidation, Wittig-Reaktion zum terminalen Alken und Verseifung mit Lithiumhydroxid.

Die Verseifung des Methylesters (Z,E)-**246** wurde mit Lithiumhydroxid in einem Gemisch aus Methanol und H₂O durchgeführt. Die eingesetzten Äquivalente von Lithiumhydroxid mussten hoch genug sein, damit ein Umsatz zur freien Carbonsäure (Z,E)-**242** beobachtet wurde. Mit drei Äquivalenten Lithiumhydroxid erfolgte auch nach mehreren Tagen kein sichtbarer Umsatz, aber mit 14 Äquivalenten benötigte die Reaktion drei Tage, bis kein Edukt mehr per DC nachgewiesen werden konnte. Um eine durch Licht induzierte Isomerisierung des Diensystems zu unterdrücken, wurde die gesamte Synthesesequenz aus Schema 66 unter Lichtausschluss durchgeführt.

Die säulenchromatographische Reinigung der Carbonsäure (Z,E)-**242** an Kieselgel erwies sich als problematisch, da danach aus der Spot-to-Spot Reaktion nur eine Ausbeute von 55% isoliert wurde. Durch wässrige Aufarbeitung mit verdünnter Zitronensäure konnte aber die freie Carbonsäure (Z,E)-**242** in ausreichender Reinheit (keine sichtbaren Verunreinigungen im ¹H-NMR, Abbildung 24) quantitativ erhalten werden.

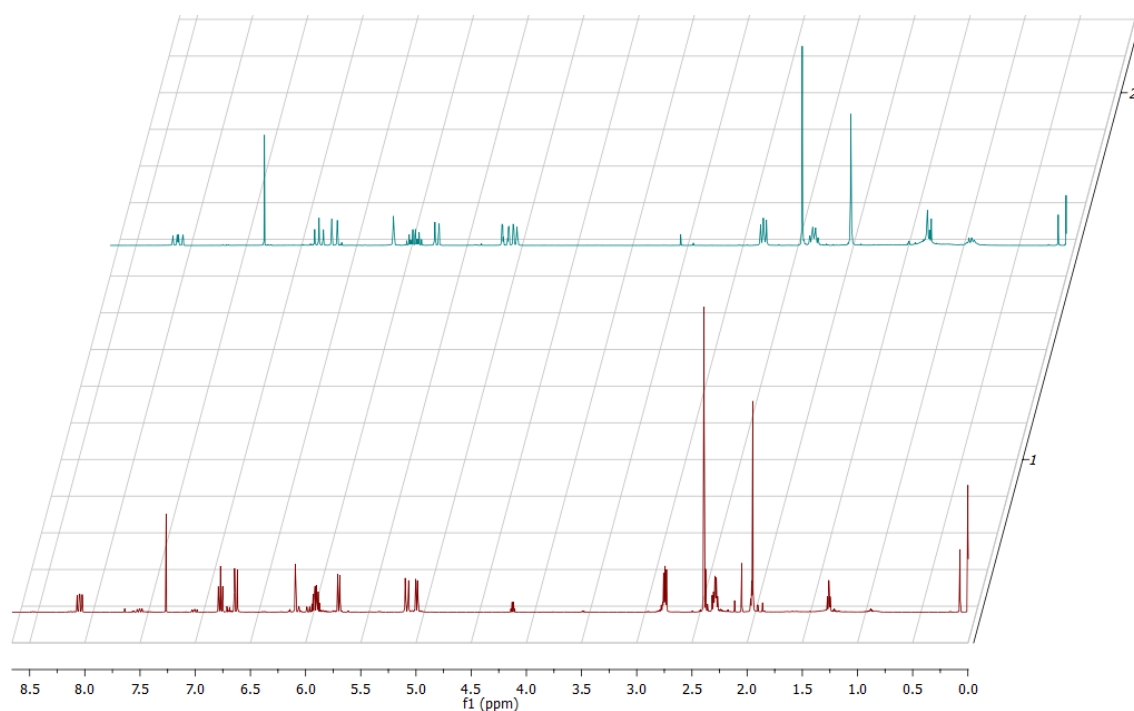
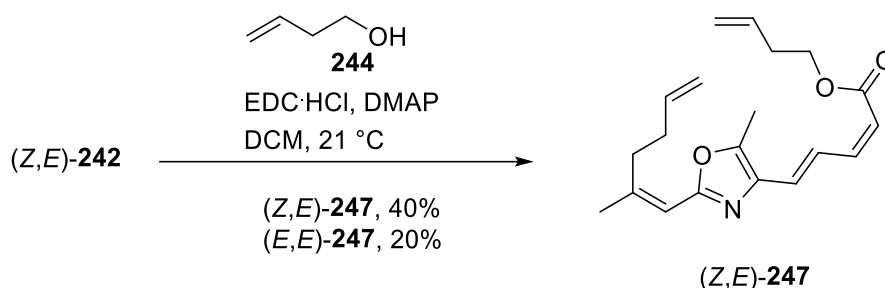


Abbildung 24. Vergleich der ¹H-NMR-Spektren (400 MHz, CDCl₃) von nur wässrig aufgearbeiteter Carbonsäure (Z,E)-**242** (unten) und mittels Säulenchromatographie gereinigter (oben).

3.1.2. Veresterung und Ringschluss zum Makrozyklus

Um den Modellmakrozyklus **243** aufzubauen, musste die Carbonsäure (Z,E)-**242** mit But-3-en-1-ol (**244**) verestert werden. Dies wurde zunächst unter Steglich-Bedingungen mit EDC und DMAP durchgeführt. Es konnte auch eine Veresterung beobachtet werden, aber zugleich erfolgte eine Isomerisierung des (Z,E)-Diensystems zum (E,E)-Dien. Die Isomere konnten auf dieser Stufe direkt getrennt werden und so wurde (Z,E)-**247** in 40% und das Isomer (E,E)-**247** in bis zu 20% Ausbeute isoliert (Schema 67). Da auch diese Reaktion unter Lichtausschluss durchgeführt wurde, konnte eine durch Licht-induzierte Isomerisierung ausgeschlossen werden. Auf weitere Untersuchung der Isomerisierung wurde zu diesem Zeitpunkt verzichtet, denn zunächst sollte getestet werden, wie die Ringschlussmetathese mit Ester (Z,E)-**247** verlief.

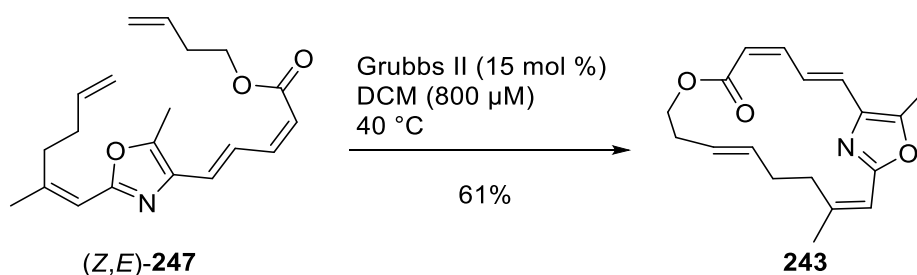


Schema 67. Veresterung von Carbonsäure (Z,E)-**242** mit But-3-en-1-ol (**244**).

Vorläufige computerchemische Berechnungen (MM2) zur Struktur des Modellmakrozyklus **243** ergaben, dass eine Struktur mit (*E*)-konfigurierter Doppelbindung im Vergleich zur (*Z*)-Konfiguration energetisch günstiger wäre. Demnach könnte bei einer Ringschlussmetathese bevorzugt eine (*E*)-konfigurierte Doppelbindung entstehen. Dieses Ergebnis wurden im nächsten Schritt durch das Experiment überprüft.

Eine Ringschlussmetathese sollte generell gut gelingen, denn die beiden terminalen Alkene in (Z,E)-**247** lagen ohne sperrige Substituenten in der Nähe vor. Ester (Z,E)-**247** wurde in entgastem trockenem DCM bei einer Konzentration von 800 μM mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation (15 mol %) versetzt.^[176] Dieser wurde gegenüber Grubbs I aufgrund seiner höheren Aktivität bevorzugt, denn Grubbs II zeigt gegenüber Luft und Feuchtigkeit eine höhere Stabilität. Die NHC-Liganden in Grubbs II bewirken, dass die gebildeten Komplexe, im Vergleich zu den Komplexen mit Grubbs I, deutlich stabiler sind.^[177]

Bei 21 °C konnte kein Umsatz von (Z,E)-**247** mit dem Grubbs II-Katalysator beobachtet werden. Wurde die Temperatur aber auf 40 °C erhöht, konnte per DC langsam die Bildung eines neuen Produkts beobachtet werden. Vermessung mittels DC-MS ergab, dass der Molekülpeak der neu gebildete Verbindung die molare Masse des Makrozyklus **243** aufwies. Nach 12 h war das Edukt komplett verbraucht, und der Modellmakrozyklus **243** konnte in 61% Ausbeute isoliert werden. Nebenprodukte, wie z. B. ein Dimerisierungsprodukt, konnten nicht beobachtet werden (Schema 68).



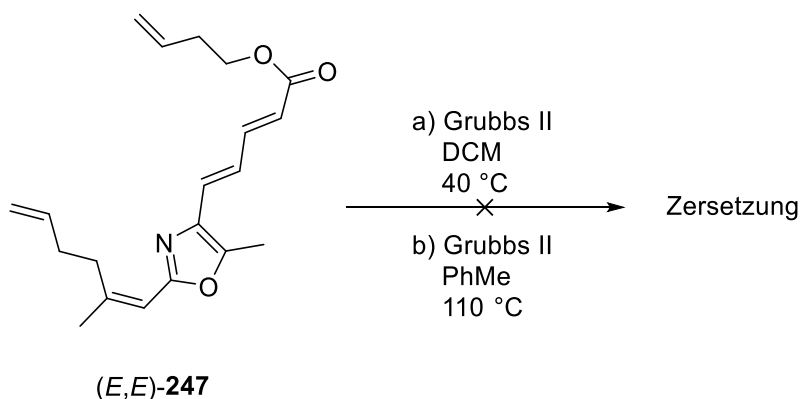
Schema 68. Ringschlussmetathese mit Grubbs II-Katalysator zum Modellmakrozyklus **243**.

[176] Y. Gao, J. Liu, L. Wang, M. Xiao, Y. Du, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2092-2098.

[177] M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2247-2250.

Das isolierte Produkt zeigte sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum nur einen Signalsatz. Daraus ließ sich schließen, dass die neue Doppelbindung in nur einer Konfiguration gebildet worden war. Mit der aus dem ^1H -NMR-Spektrum bestimmten Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 14.9 \text{ Hz}$ wurde die Konfiguration zu (*E*) bestimmt. Die (*Z,E*)-Geometrie des Diensystems wurde nicht verändert. Die Reaktion des Ringschlussvorläufers (*Z,E*)-**247** mit dem Grubbs II-Katalysator verlief somit (*E*)-selektiv zum 17-gliedrigen Makrozyklus **243**. Das ersparte erfreulicherweise die aufwendige Trennen eines (*E/Z*)-Gemisches, welches in der Regel bei Ringschlussmetathesen gebildet wird.^[178] Zwar gibt es Möglichkeiten selektive Ringschlüsse zu forcieren, allerdings ist fragwürdig ob diese Methoden auch in diesem mehrfach ungesättigten System wie (*Z,E*)-**247** funktionieren würden. Grubbs et al. entwickelten einen Katalysator, der (*Z*)-selektive Ringschlüsse zu einfach ungesättigten Makrozyklen ermöglichte, eingesetzt z. B. bei der formalen Totalsynthese von Motuporamin C. Zugleich fördert derselbe Katalysator die (*Z*)-selektive Ethenolyse von einfach ungesättigten Makrozyklen, die in einem (*E/Z*)-Gemisch vorliegen und liefert somit den reinen (*E*)-Makrozyklus.^[179] In der Literatur sind aber auch Beispiele für (*E*)-selektive Ringschlussmetathese zu finden, welche meist durch sterische Effekte von Substituenten oder die bevorzugte Konformation des Makrozyklus bewirkt werden.^[176,180]

Als nächstes wurde untersucht, wie der Ester (*E,E*)-**247** unter Metathese-Bedingungen reagieren würde. Unter den gleichen Bedingungen wie für (*Z,E*)-**247** wurde hier kein Produkt erhalten (Schema 69). Längere Reaktionszeiten führten lediglich zur Zersetzung des Edukts. Auch wenn die Reaktion bei höherer Temperatur in Toluol durchgeführt wurde,^[181] konnte keine Produktbildung beobachtet werden. Es muss also ein (*Z,E*)-System vorliegen, damit der Makrozyklus gebildet werden kann.



Schema 69. Ringschlussmetathese mit (*E,E*)-**247** führt nur zur Zersetzung.

[178] a) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450; b) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043.

[179] V. M. Marx, M. B. Herbert, B. K. Keitz, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 94–97.

[180] a) K. Lu, M. Huang, Z. Xiang, Y. Liu, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1193–1196; b) C. R. Reddy, U. Dilipkumar, M. D. Reddy, N. N. Rao, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3355–3364.

[181] C. Gaul, J. T. Njardarson, D. Shan, D. C. Dorn, K.-D. Wu, W. P. Tong, X.-Y. Huang, M. A. S. Moore, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11326–11337.

Als nächstes wurde versucht die Konformation des Makrozyklus weiter zu untersuchen. Computerchemische Berechnungen (MM2) ergaben, dass die Kombination der Doppelbindungsgeometrien, wie sie in **243** vorliegt, energetisch am günstigsten ist. Des Weiteren ergaben die Berechnungen, dass in der energetisch günstigsten Konformation von **243** das Carbonylsauerstoffatom des Esters außerhalb des Ringsystems zeigt (Abbildung 25). Die Auswertung der NOESY-Daten ergab Kern-Overhauser-Effekte (Nuclear Overhauser Effect, NOE) zwischen den Wasserstoffatomen 2-H und 3-H, 3-H und 5-H, 5-H und 27-H und 8-H und 22-H. Daraus lässt sich ableiten, dass das gesamte π -System des 17-gliedrigen Makrozyklus **243** von C1 bis C9 annähernd planar vorliegt. Der Bereich von C10 bis C15 ist hingegen flexibel. Es wurden transannulare NOEs zwischen 4-H und den Methylengruppen an C10 und C15 und zwischen 4-H und 13-H gemessen. Daraus lässt sich ableiten, dass das Wasserstoffatom 13-H des neu gebildeten (*E*)-konfigurierten Alkens in Richtung des Diensystems zeigt. 12-H weist keine solche Korrelation auf und liegt außerhalb des Makrozyklus.

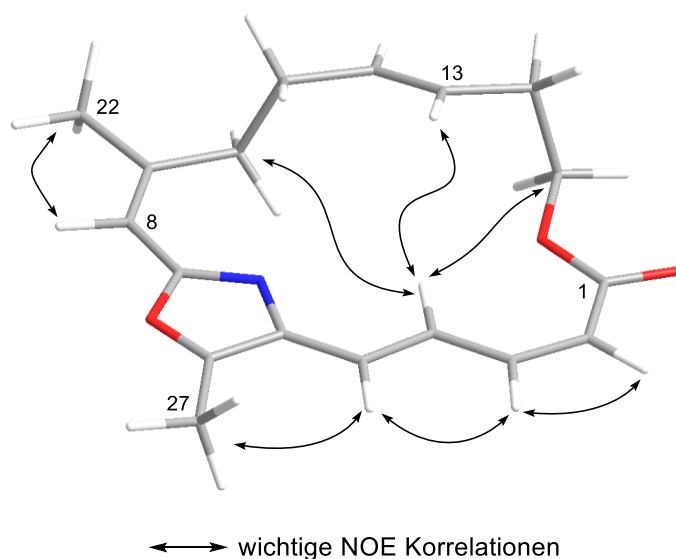


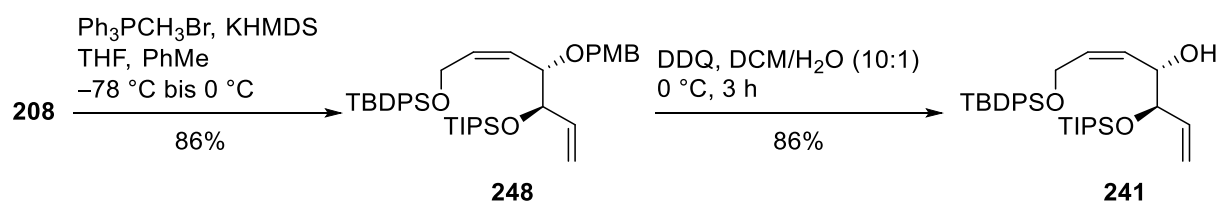
Abbildung 25. Eine bevorzugte Konformation des Modellmakrozyklus **243** nach NOESY-basierter Analyse (MM2).

3.2 Synthese des substituierten Makozyklus

Da die Ergebnisse aus dem Modellversuch vielversprechend waren, wurde geplant die Synthese des eigentlichen Ringsystems aus Salarin C (**103**) anzugehen und Makrozyklus **231** aufzubauen.

3.2.1 Aufbau des sekundären Alkohols

Zunächst musste der Baustein **208** in ein terminales Alken überführt werden. Man startete von Aldehyd **208** und wie bei der Synthese des Oxazolbausteins (*Z,E*)-**242** mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und KHMDS als Base. Das terminale Alken **248** konnte in guter Ausbeute (86%) isoliert werden. Auch in diesem Fall musste darauf geachtet werden, dass das Reaktionsgemisch nicht bis 21 °C, sondern nur bis 0 °C erwärmt wurde, um eine Zersetzung des Produkts zu vermeiden (Schema 70).



Schema 70. Aufbau des terminalen Alkens im sekundären Alkohol **241**.

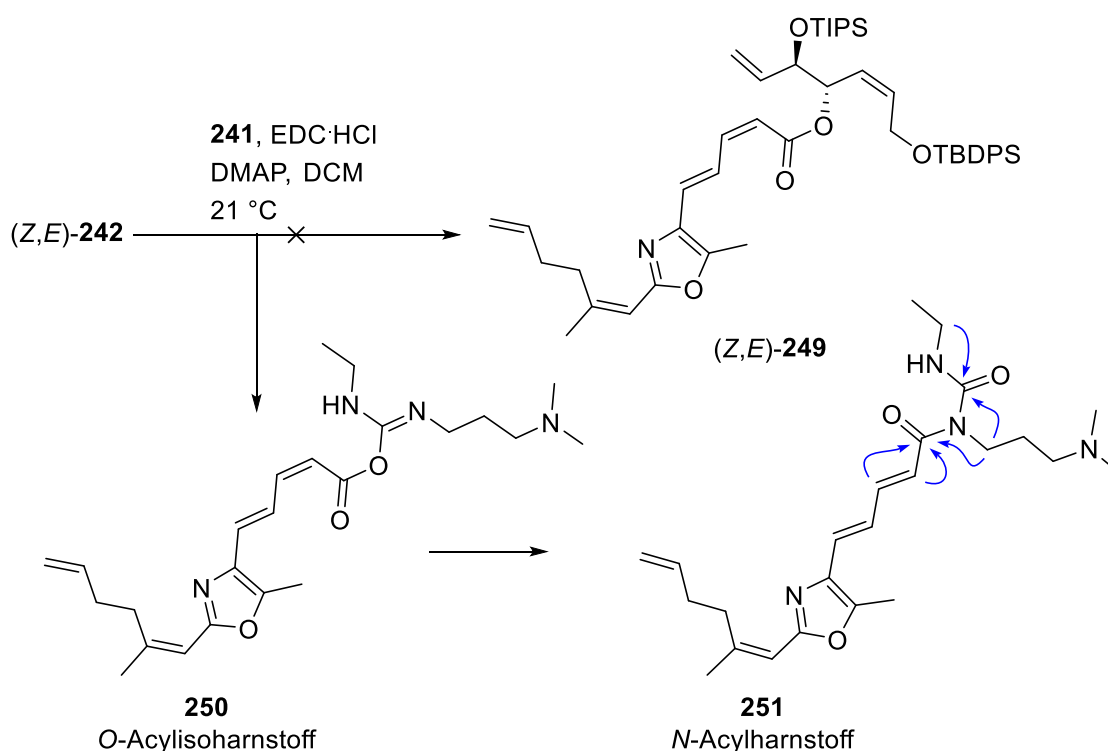
Im nächsten Schritt wurde der *p*-Methoxybenzylether gespalten. Es gibt eine ganze Reihe an Vorschriften, um eine solche Reaktion durchzuführen, aber am vielversprechendsten erschien die Umsetzung von **248** mit DDQ (1.5 Äq.) in einem DCM/H₂O Gemisch bei 0 °C. Diese Methode wurde z. B. auch von Reddy et al. bei der Synthese von Seimatopolid B zur Spaltung eines *p*-Methoxybenzylether in Anwesenheit von Silylgruppen verwendet.^[180b]

Nach 3 h Reaktionszeit konnte kein Edukt mehr mittels DC nachgewiesen werden und der sekundäre Alkohol **241** wurde in guter Ausbeute (86%) erhalten. Die Substanz erwies sich als durchaus stabil und auch nach drei Monaten Lagerung bei -16 °C unter Lichtausschluss wurde keine Zersetzung oder Umwandlung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie oder DC-MS beobachtet.

Es wurde sowohl im ¹H- als auch im ¹³C-NMR-Spektrum jeweils nur ein Signalsatz für Alkohol **241** erhalten, was darauf hinwies, dass nur ein einziges Diastereomer vorlag. Zu Beginn der Syntheseroute von Alkohol **241** wurde beim Aufbau des Stereozentrums an der Hydroxyfunktion ein Diastereomerenüberschuss von 85% erhalten. In der ersten Stufe konnten die Diastereomere nicht voneinander getrennt werden. Das unerwünschte Diastereomer konnte in den darauffolgenden Stufen schrittweise abgetrennt werden, und im Laufe der Synthese wurde keine Isomerisierung der Stereozentren beobachtet.

3.2.2 Veresterung mit dem sekundären Alkohol

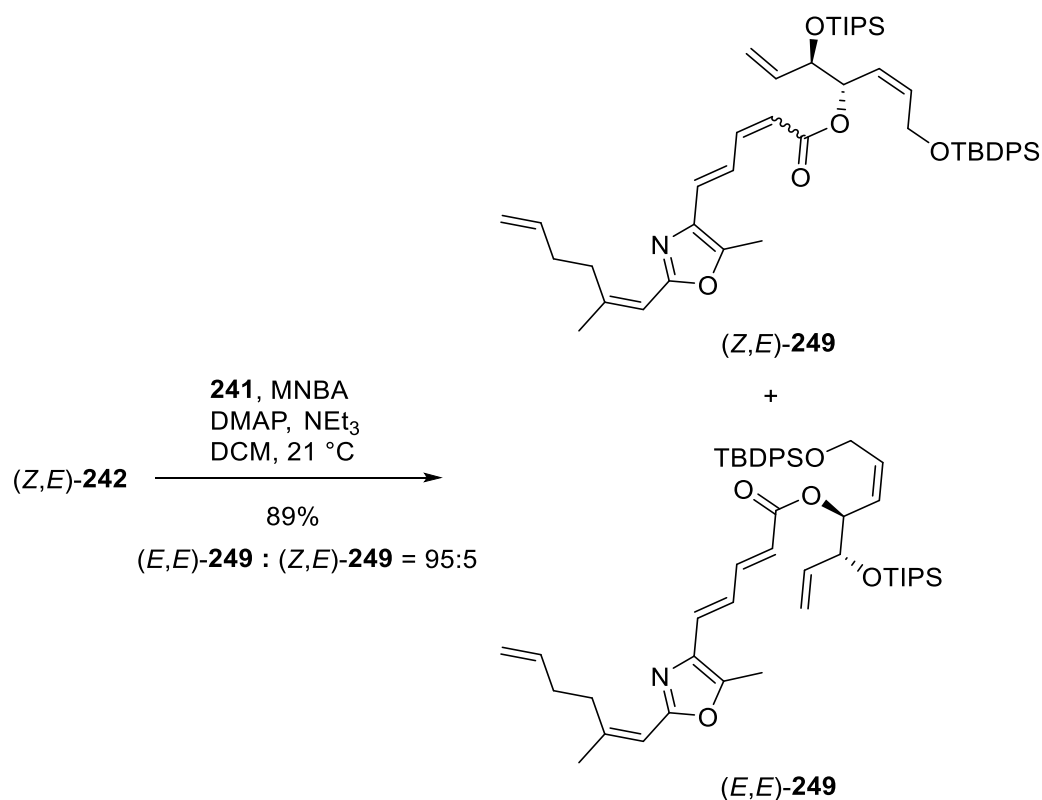
Mit dem sekundären Alkohol **241** in Händen wurde die Veresterung mit der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Carbonsäure (Z,E)-**242** angegangen. Die Veresterung von (Z,E)-**242** mit But-3-en-1-ol (**244**) funktionierte unter Standard-Steglich-Bedingungen, welche auch für diesen Fall zunächst angewendet wurden. Die Veresterung der Carbonsäure (Z,E)-**242** mit dem Alkohol **241** erwies sich allerdings komplizierter als gedacht. Denn bei der Reaktion von (Z,E)-**242** und **241** mit EDC und DMAP konnte keine Umsetzung des Alkohols **241** beobachtet werden.



Schema 71. Missglückte Steglich-Veresterung von Alkohol **241** und Carbonsäure (Z,E)-**242** (→ wichtige HMBC-Korrelationen).

Die Carbonsäure wurde langsam verbraucht, aber kein Produkt konnte detektiert werden (Nachweis mittels DC). Nach wässriger Aufarbeitung und Reinigung an Kieselgel konnte der sekundäre Alkohol **241** vollständig zurückgewonnen werden. Die Säure wurde nicht mehr beobachtet, allerdings konnte eine andere Verbindung isoliert werden. Die Auswertung des hochaufgelösten Massenspektrums und die Auswertung der NMR-Daten ließen auf die Bildung des EDC-Säure-Addukts **251** schließen (Schema 71). Die Aktivierung der Carbonsäure mit EDC funktionierte also, aber die Aktivität reichte nicht aus, um mit dem sterisch anspruchsvollen sekundären Alkohol **241** zu reagieren. Stattdessen wurde der O-Acylisoharnstoff **250** durch Acylverschiebung in den N-Acylharnstoff **251** überführt.

Als Alternative zur Steglich-Veresterung wurde die Veresterung unter Shiina-Bedingungen untersucht. Hierbei wird zunächst aus einem aromatischen Carbonsäureanhydrid (2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid, MNBA) und der eingesetzten Carbonsäure ein gemischtes Anhydrid gebildet.^[182] Auch bei der Yamaguchi-Veresterung wird ein gemischtes Anhydrid verwendet, um die Carbonsäure zu aktivieren. Die Handhabung des Reaktionsablaufs ist allerdings beim Shiina-Verfahren leichter, da das gemischte Anhydrid nicht erst isoliert werden muss, ehe es mit dem Alkohol zur Reaktion gebracht wird.

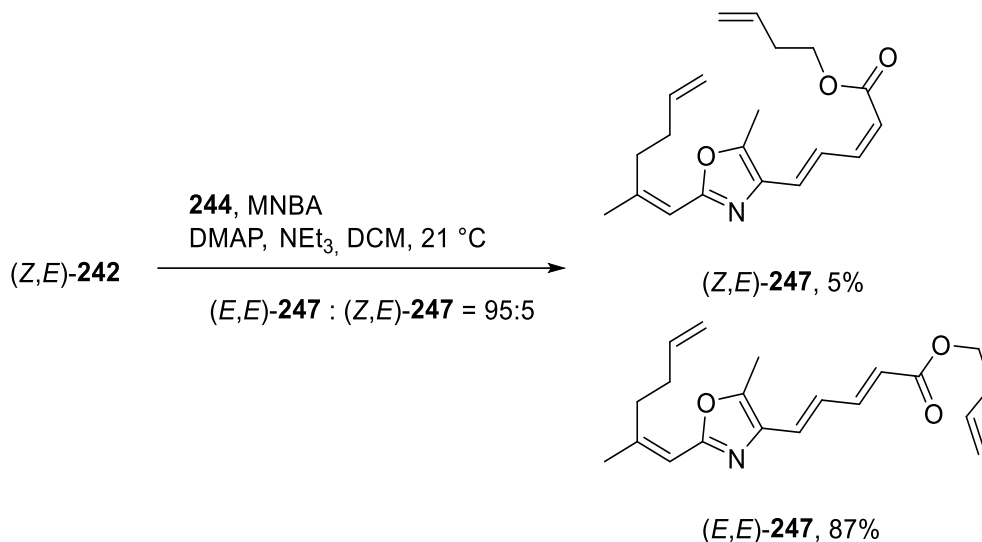


Schema 72. Veresterung von $(Z,E)\text{-242}$ und **241** unter Shiina-Bedingungen mit 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid (MNBA).

Die Carbonsäure $(Z,E)\text{-242}$ wurde mit MNBA (3.0 Äq.), DMAP (1.1 Äq.) und einem Überschuss an Triethylamin (33 Äq.) umgesetzt. Anschließend wurde der sekundäre Alkohol **241** zugegeben (Schema 72). Nach mehreren Stunden konnte ein Umsatz des Alkohols **241** und die Bildung eines Produktpots per DC beobachtet werden. Vermessung mittels DC-MS ergab einen Molekülpeak für die neue Verbindung, der der molaren Masse des Esters **249** entsprach. Nach 48 h war die Reaktion abgeschlossen, und das Produkt konnte in 89% Ausbeute isoliert werden.

[182] a) I. Shiina, R. Ibuka, M. Kubota, *Chem. Lett.* **2002**, 31, 286-287; b) I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1822-1830; c) I. Shiina, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, 87, 196-233.

Die Analyse der hochaufgelösten Masse und der NMR-Daten ergab, dass tatsächlich die gewünschte Veresterung durchgeführt wurde, aber leider eine fast vollständige Isomerisierung des Diensystems von (Z,E) zu (E,E) erfolgt war. So wurde als Produkt ein Gemisch aus 95% (E,E)-**249** und lediglich 5% (Z,E)-**249** erhalten.



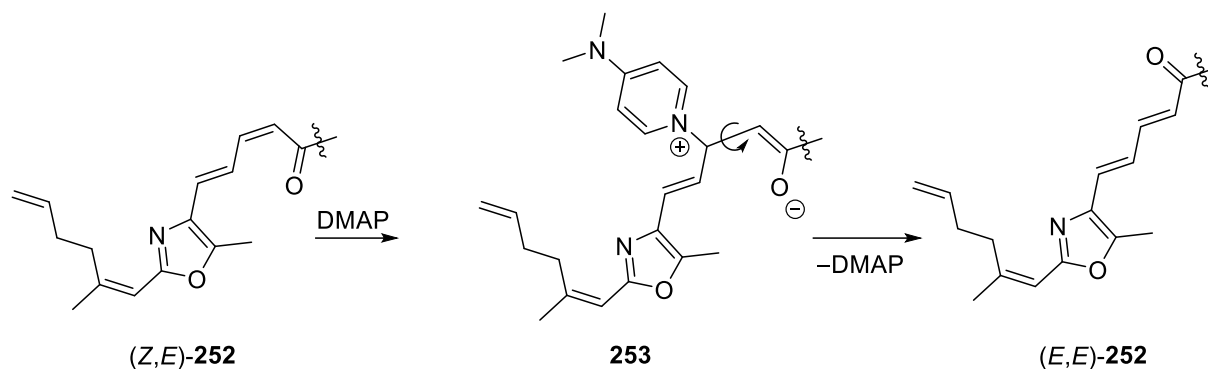
Schema 73. Veresterung von Carbonsäure (Z,E)-**242** mit dem primären Alkohol **244** unter Shiina-Bedingungen.

Um zu erfahren, ob die Isomerisierung nur bei der Veresterung des sterisch gehinderten sekundären Alkohols **241** auftritt, wurde die Shiina-Methode auch für die Veresterung der Carbonsäure (Z,E)-**242** und dem primären Alkohol But-3-en-1-ol (**244**) angewendet (Schema 73). Es wurden die identischen Reaktionsbedingungen gewählt. Auch hier ließ sich die langsame Bildung eines Produkts beobachten, dessen Molekülpeak der molaren Masse der des Esters **247** entsprach. Isolierung des Produkts ergab allerdings, dass auch bei dieser Veresterung hauptsächlich das zum (E,E)-Diensystem isomerisierte Produkt (E,E)-**247** gebildet wurde. Daraus wurde geschlossen, dass die Isomerisierung ein generelles Problem der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Carbonsäure ist und der verwendete Alkohol keinen Einfluss nimmt.

Literaturrecherche ergab, dass auch Curran et al. die Isomerisierung eines konjugierten (Z,E)-Diensystems bei ihren Arbeiten zur Totalsynthese von (–)-Dictyostatin beobachtet hatten.^[183] Sie nutzten ebenfalls Shiina-Bedingungen, um eine $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Carbonsäure zu verestern. Jedoch wurde auch bei einer Makrolaktonisierung unter diesen Bedingungen (MNBA, DMAP und Et₃N) eine Isomerisierung zu fast 50% beobachtet. Roush et al. verzeichneten die Isomerisierung eines (Z,E)-Diens beim Umsatz mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und katalytischem Einsatz von DMAP bei ihrer Synthese von Verrucaric J.^[184]

[183] W. Zhu, W.-H. Jung, D. P. Camarco, R. Balachandran, A. Vogt, B. W. Day, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9175-9187.

[184] W. R. Roush, T. A. Blizzard, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1772-1783.



Schema 74. Reversible Michael-Addition von DMAP in β -Position ermöglicht Isomerisierung des Diensystems.

Sie führten weitere Untersuchungen zu dieser Isomerisierung durch und stellten fest, dass das gemischte Anhydrid aus Säure und DCC ohne Isomerisierung gebildet wurde. Diese trat erst nach Zugabe von DMAP ein, welches für die Produktbildung allerdings nötig war. So ist wahrscheinlich DMAP für die Isomerisierung verantwortlich. Das Acylierungsreagenz (bzw. DMAP-Salz) führt wahrscheinlich eine reversible Michael-Addition am β -Kohlenstoffatom von (Z,E)-**252** durch, welche eine Rotation um die neu gebildete Einfachbindung in **253** erlaubt. Bei der anschließenden Eliminierung von DMAP wird bevorzugt das (E,E)-System (E,E)-**252** gebildet (Schema 74). Da die Isomerisierungen immer von (Z,E)- zu (E,E)-Dienen abliefen und nie umgekehrt, handelte es sich bei (E,E)-**247** und (E,E)-**249** vermutlich um die thermodynamisch stabileren Formen. Die Isomere der Ester **247** und **249** unterschieden sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deutlich bei den Signalen für die Wasserstoffatome in γ -Position zur Esterfunktion. Während für (Z,E)-**247** und (Z,E)-**249** die Verschiebungen von 4-H bei $\delta = 8.04$ und 8.05 ppm lagen, wies 4-H für (E,E)-**247** und (E,E)-**249** Verschiebungen von $\delta = 7.36$ und 7.42 ppm auf. Für (Z,E)-**247** und (E,E)-**247** sind die Ausschnitte des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, in dem die Signale der Wasserstoffatome der Diensysteme liegen, in Abbildung 26 dargestellt.

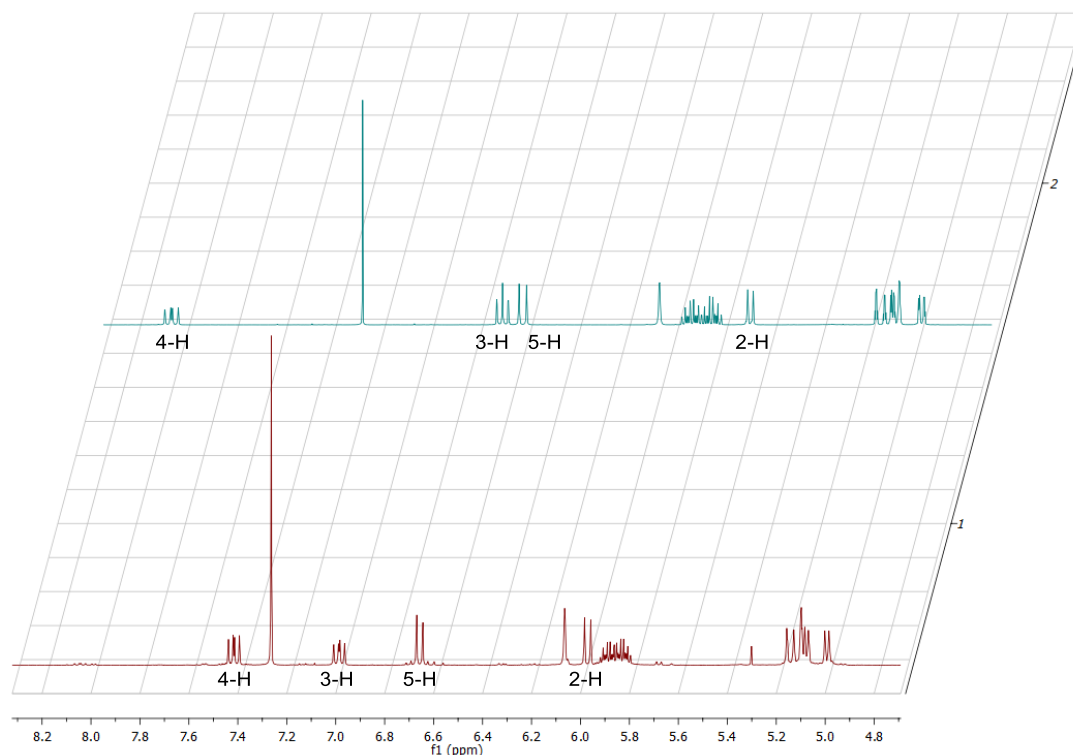
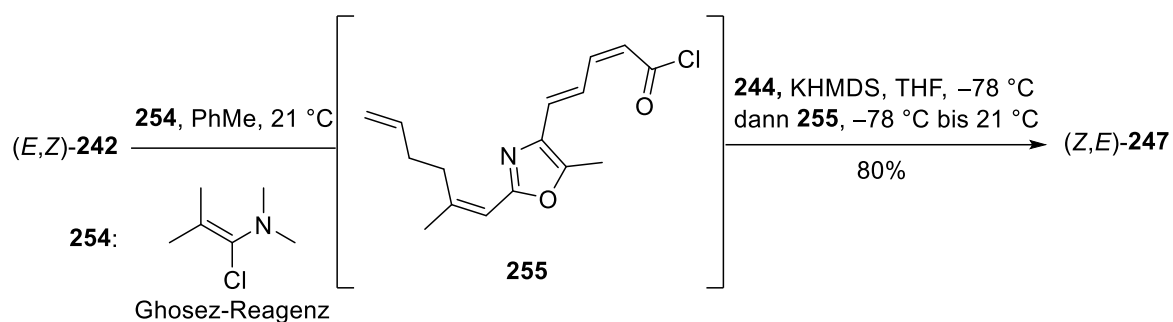


Abbildung 26. Ausschnitt der ^1H -NMR-Spektren (CDCl_3 , 500 MHz) von (Z,E)-**247** (oben) und (E,E)-**247** (unten).

Es musste also eine Möglichkeit gefunden werden, eine Carbonsäure mit einem Alkohol zu verestern, ohne dass DMAP oder andere Acylierungsreagenzien verwendet würden. Eine alternative Variante stellt die Veresterung über ein Säurechlorid dar. Dementsprechend müsste die Carbonsäure (Z,E)-**242** zunächst in das entsprechende Säurechlorid überführt werden. Da nicht sicher war, ob das Bisalkenylloxazol die Bedingungen mit Thionylchlorid überstehen würde, wurde das Ghosez-Reagenz verwendet.

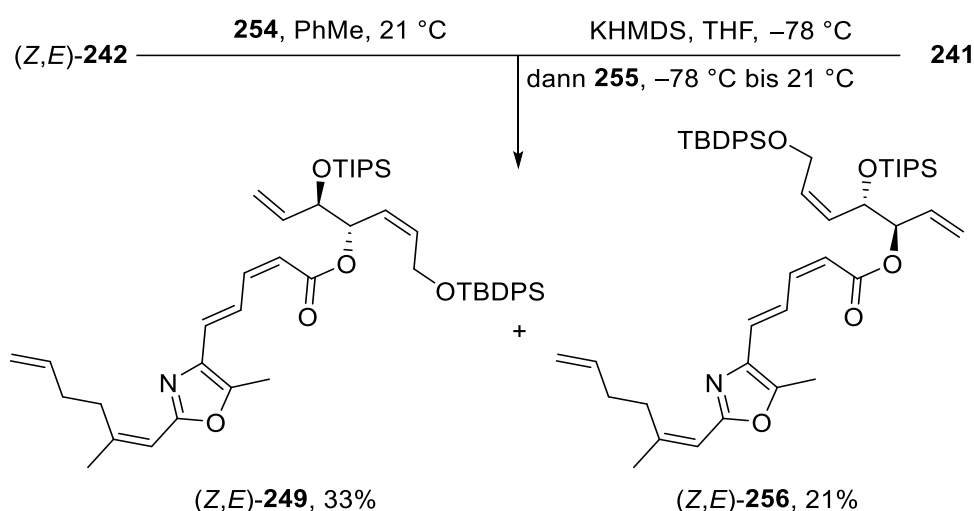
Hierbei handelt es sich um 1-Chloro-*N,N*-2-trimethylpropylamin, womit unter milden Reaktionsbedingungen Säurechloride gebildet werden können.^[185] Um den Ablauf der Reaktion besser zu verstehen, wurde zunächst eine Veresterung von (Z,E)-**242** mit dem primären Alkohol **244** durchgeführt (Schema 75). Dafür wurde (Z,E)-**242** zunächst für 2 h mit dem Ghosez-Reagenz **254** (2.5 Äq.) bei 21 °C gerührt, um das Säurechlorid **255** zu bilden. But-3-en-1-ol (**244**) wurde bei -78 °C mit KHMDS deprotoniert und anschließend wurde das rohe Säurechlorid **255** zugetropft. Nach 2 h bei 21 °C wurde nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung der Ester (Z,E)-**247** in 80% Ausbeute isoliert. Eine Isomerisierung zu (E,E)-**247** wurde nicht beobachtet.

[185] A. Devos, J. Remion, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1180-1181.



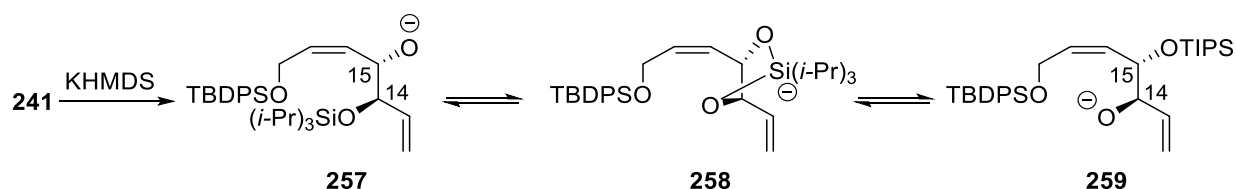
Schema 75. Bildung des Säurechlorids **255** mit dem Ghosez-Reagenz **254** und Veresterung mit But-3-en-1-ol (**244**) ohne Isomerisierung des Diensystems.

Diese vielversprechenden Ergebnisse veranlassten, dass auch die Veresterung des sterisch anspruchsvollen sekundären Alkohols **241** und der Carbonsäure **(Z,E)-242** mit dem Ghosez-Reagenz **254** über das Säurechlorid **255** versucht wurden. Das Säurechlorid **255** wurde nach oben beschriebener Methode hergestellt, und der Alkohol **241** wurde mit einer 0.5 M KHMDS Lösung bei -78 °C in trockenem THF deprotoniert, bevor das rohe Säurechlorid **255** zugegeben wurde. Nach 2 h bei 21 °C konnte nach wässriger Aufarbeitung und säulen-chromatographischer Reinigung das Produkt mit der niederaufgelösten molaren Masse des Esters **249** isoliert werden. Die Auswertung der NMR-Daten ergab, dass tatsächlich auch in diesem Fall eine Isomerisierung des Diensystems vermieden wurde. Dennoch wurde ein Gemisch aus zwei Substanzen erhalten. Das HMBC Spektrum des Gemisches zeigte, dass neben dem gewünschten Produkt **(Z,E)-249** (33%) auch der regioisomere Ester **(Z,E)-256** (21%) entstanden war (Schema 76).



Schema 76. Bildung der trennbaren regioisomeren Ester **(Z,E)-249** und **(Z,E)-256**.

Die TIPS-Gruppe im sekundären Alkohol **241** war zum Teil von 14-O zu 15-O gewandert. Diese Silyl-Wanderung wurde durch die Deprotonierung des Alkohols **241** mit KHMDS verursacht und führte über die Intermediate **257** und **258** zu **259** (Schema 77). Denn wurde ein Überschuss des Alkohols **241** bei der Reaktion eingesetzt, konnte nach wässriger Aufarbeitung ein Gemisch der beiden regioisomeren Alkohole isoliert werden.

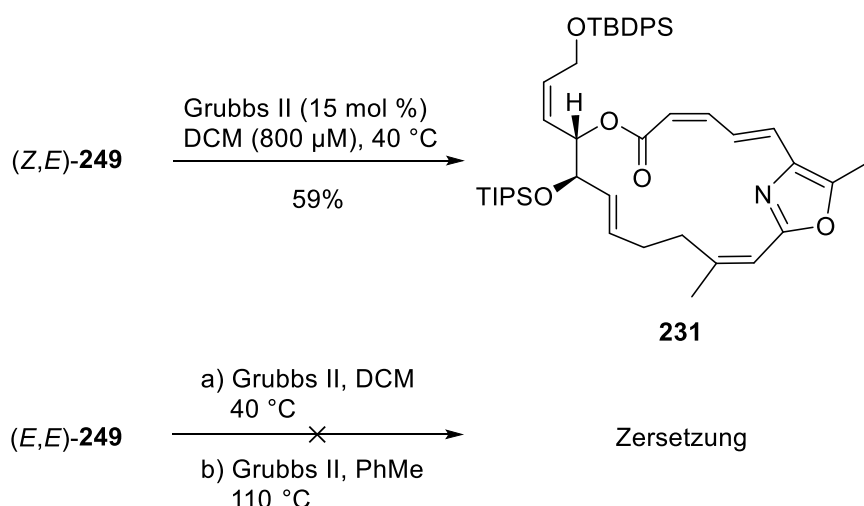


Schema 77. Postulierte Silyl-Wanderung nach Deprotonierung von Alkohol **241**.

Um eine Deprotonierung des Alkohols zu umgehen, wurde KHMDS durch die Hünig-Base ersetzt. Denn das Säurechlorid **255** und der Alkohol **241** könnten theoretisch auch ohne vorherige Aktivierung der Hydroxyfunktion durch Deprotonierung reagieren. Das bei der Reaktion freigesetzte HCl sollte durch die Hünig-Base abgefangen werden. Leider erwies sich das Säurechlorid **255** als nicht reaktiv genug, denn es wurde kein Umsatz zum Ester (*Z,E*)-**249** beobachtet. Auch beim Umsatz des primären Alkohols **244** mit dem Säurechlorid **255** und Hünig-Base wurde kein Produkt gebildet. Damit die Veresterung stattfand, musste also der Alkohol deprotoniert werden. Die Variation der Base zu NaHMDS oder LiHMDS veränderte leider nicht das Verhältnis der Regioisomere (*Z,E*)-**249** und (*Z,E*)-**256**. Deshalb wurde beschlossen, die Regioisomere säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/*t*-BME, 20:1) zu trennen.

3.2.3 Ringschluss zum Makrozyklus

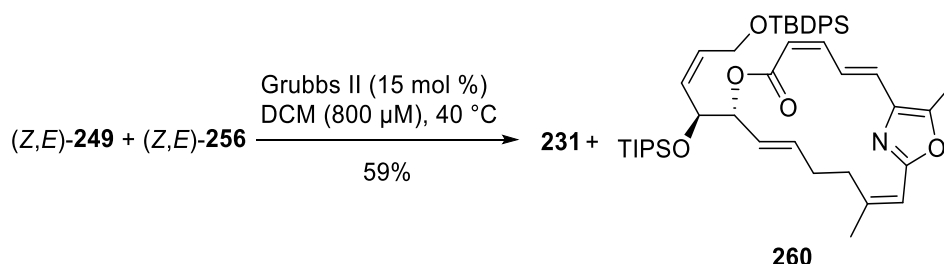
Die Ringschlussmetathese des Hauptregioisomers (*Z,E*)-**249** verlief unter den vorher getesteten Reaktionsbedingungen (Grubbs II (15 mol %), DCM (Konzentration des Edukts: 800 μ M), 40 °C) unkompliziert in einer Spot-to-Spot-Reaktion. Der 17-gliedrige Makrozyklus **231** konnte in überzeugenden 59% isoliert werden (Schema 78). Das isolierte Produkt zeigte sowohl im ^1H -, als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum nur einen Signalsatz. Daraus ließ sich schließen, dass auch in diesem Fall die neue Doppelbindung selektiv in nur einer Konfiguration gebildet wurde. Die aus dem ^1H -NMR-Spektrum bestimmte Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 15.7$ Hz impliziert eine (*E*)-Konfiguration der Doppelbindung. Die (*Z,E*)-Geometrie des Diensystems wurde nicht verändert. Bei der Reaktion wurden keine Nebenprodukte, wie dimere Verbindungen oder Produkte einer möglichen relay-Ringschlussmetathese, beobachtet.



Schema 78. Ringschlussmetathese von **(Z,E)-249** zum 17-gliedrigen Makrozyklus **231** mit dem Grubbs II-Katalysator.

Als nächstes wurde untersucht, wie der Ester **(E,E)-249** in einer Olefinmetathese reagiert. Unter den gleichen Bedingungen wie für **(Z,E)-249** wurde hier kein Produkt erhalten (Schema 78). Längere Reaktionszeiten führten lediglich zur Zersetzung des Edukts. Auch wenn die Reaktion bei höherer Temperatur in Toluol durchgeführt wurde, konnte keine Produktbildung beobachtet werden. Es musste also ein **(Z,E)**-System vorliegen, damit der Makrozyklus **231** gebildet werden konnte.

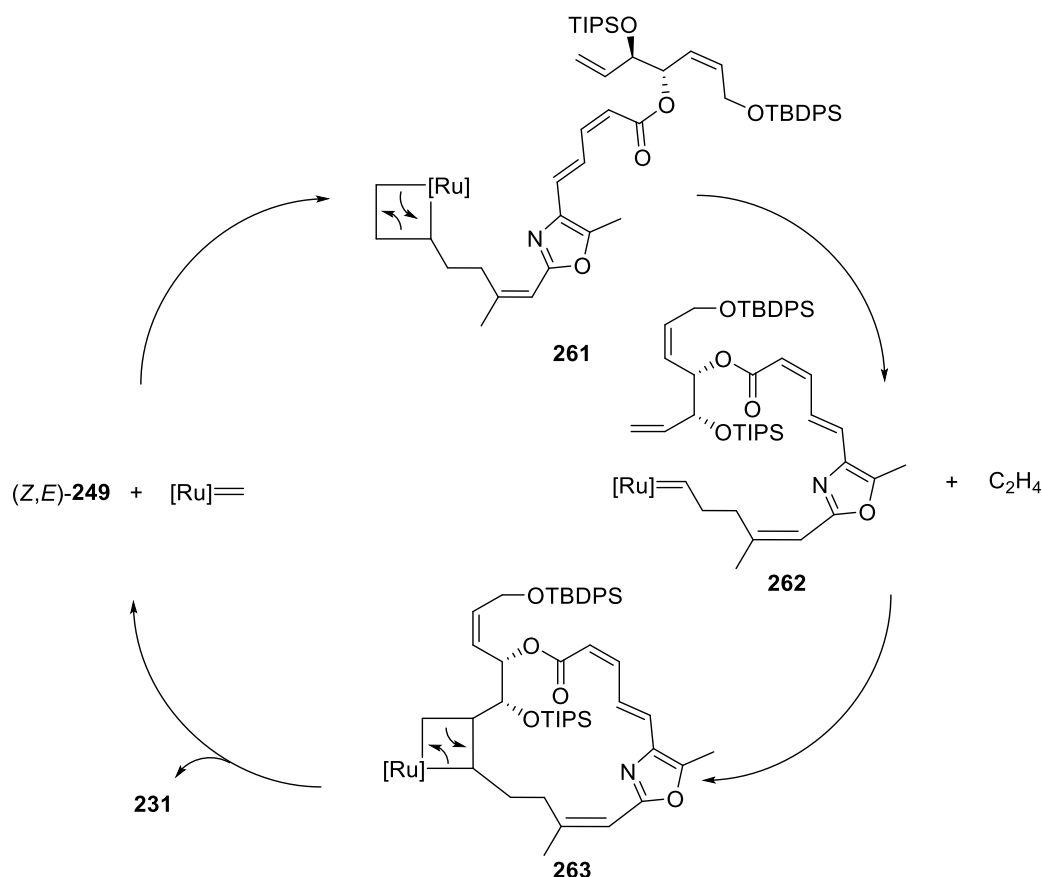
Mit dem regioisomeren Ester **(Z,E)-256** in Händen, konnte anschließend untersucht werden, ob auch ein 16-gliedriger Makrozyklus gebildet werden kann. Hierzu wurde ein Gemisch der beiden Ester **(Z,E)-249** und **(Z,E)-256** mit Grubbs II-Katalysator (15 mol %) in entgastem DCM (Konzentration des Eduktgemisches: 800 μ M) bei 40 °C umgesetzt. Die Reaktion verlief erneut selektiv und ein Gemisch aus den Makrozyklen **231** und **260** konnte im gleichen Verhältnis wie im Ausgangsmaterial isoliert werden (Gesamtausbeute: 59%, Schema 79).



Schema 79. Ringschlussmetathese von **(Z,E)-256** zum 16-gliedrigen Makrozyklus **260**.

Das neu gebildete Alken wurde mittels NMR-Daten ebenfalls als **(E)**-konfiguriert bestimmt. Somit war der Zugang zu einem Salarin C-Derivat mit einem 16-gliedrigen Makrozyklus erreicht.

Anders als im Fall von Modellester (Z,E)-**247**, bei dem beide einfach substituierten Alkeneinheiten gut zugänglich vorlagen, sollte bei Ester (Z,E)-**249** eindeutig sein, an welchem Alken die Ringschlussmetathese initiiert wurde. Mit hoher Wahrscheinlichkeit koordiniert der Rutheniumkatalysator an das monosubstituierte Alken der Hexenylkette, da dieses deutlich schneller reagieren sollte als das Alken des sekundären Allylalkohols.



Schema 80. Mechanismus der Alkenmetathese nach Chauvin.^[186]

Der Rutheniumkatalysator koordiniert an das sterisch weniger gehinderte Alken in (Z,E)-**249**, und es erfolgt eine [2+2] Cycloaddition zum Metallacyclobutan **261**. Dieses öffnet unter Abspaltung von Ethen zum Rutheniumkomplex **262**, welcher das Metallacyclobutan **263** bildet. Daraus kann das Produkt **231** gebildet werden, und der Ausgangskomplex wird zurückerhalten (Schema 80).^[187] Alle Schritte sind reversibel, da aber Ethen gasförmig aus der Reaktion entfernt wird, liegt das Gleichgewicht auf der Produktseite.

[186] a) J. L. Hérrison, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161-176; b) R. H. Grubbs, D. D. Carr, C. Hoppin, P. L. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3478-3483.

[187] a) S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554; b) C. Samojłowicz, M. Bieniek, K. Grela, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708-3742.

3.2.4 Analytik, Vergleich der NMR-Daten und Konformationsanalyse

Der Makrozyklus **231** ist wegen der beiden Silylether eine sehr unpolare Verbindung und konnte mittels Normalphasen-Chromatographie gereinigt werden. Der gemessene Drehwert von $[\alpha]_D^{20} -136.29$ (c 0.59, CHCl_3) war ein Hinweis, dass keine racemische Verbindung vorlag und während der Synthesesequenz keine Isomerisierung der Stereozentren an C14 und C15 eingetreten war. Für Makrozyklus **231** wurde sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum in CDCl_3 (Abbildung 27 und Abbildung 28) und auch in C_6D_6 nur ein Signalsatz erhalten. Dies ließ darauf schließen, dass bei Raumtemperatur keine sich langsam ineinander umwandelnde Konformere vorlagen.

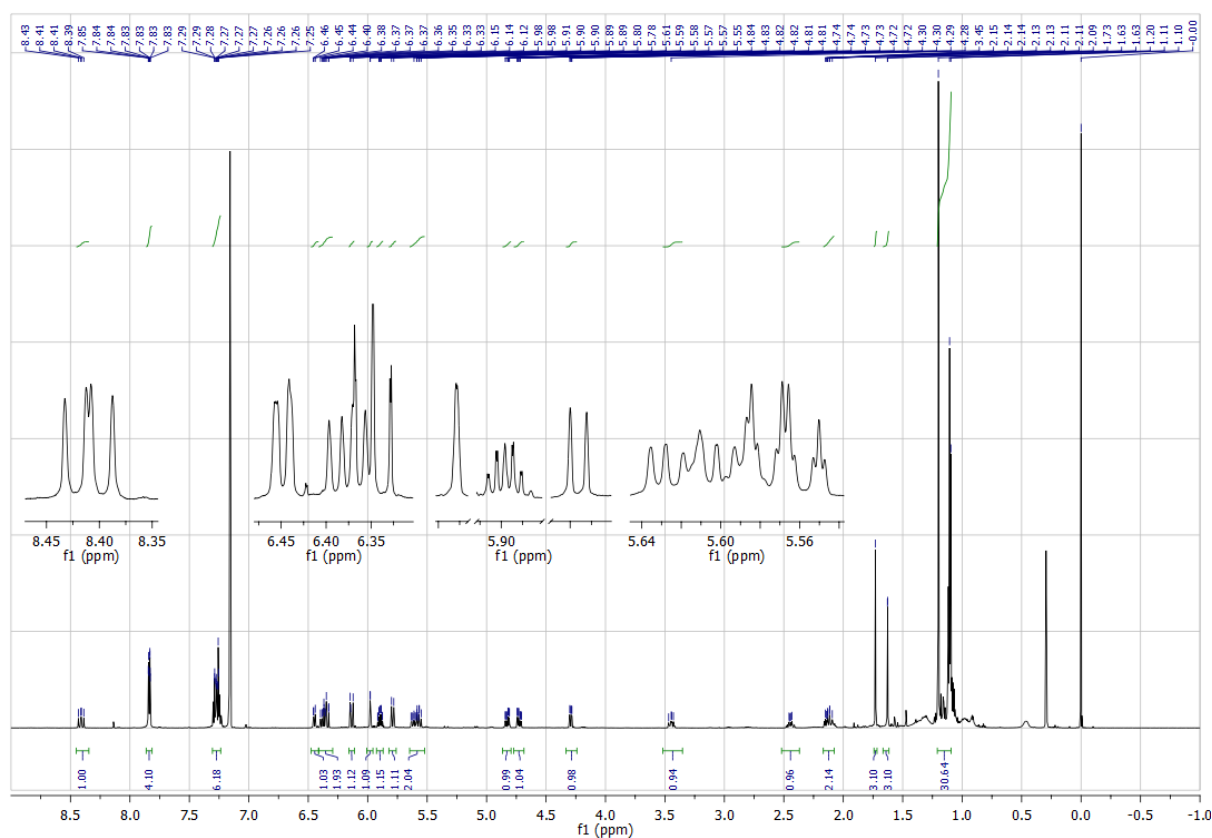


Abbildung 27. ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, C_6D_6) des 17-gliedrigen Makrozyklus **231**.

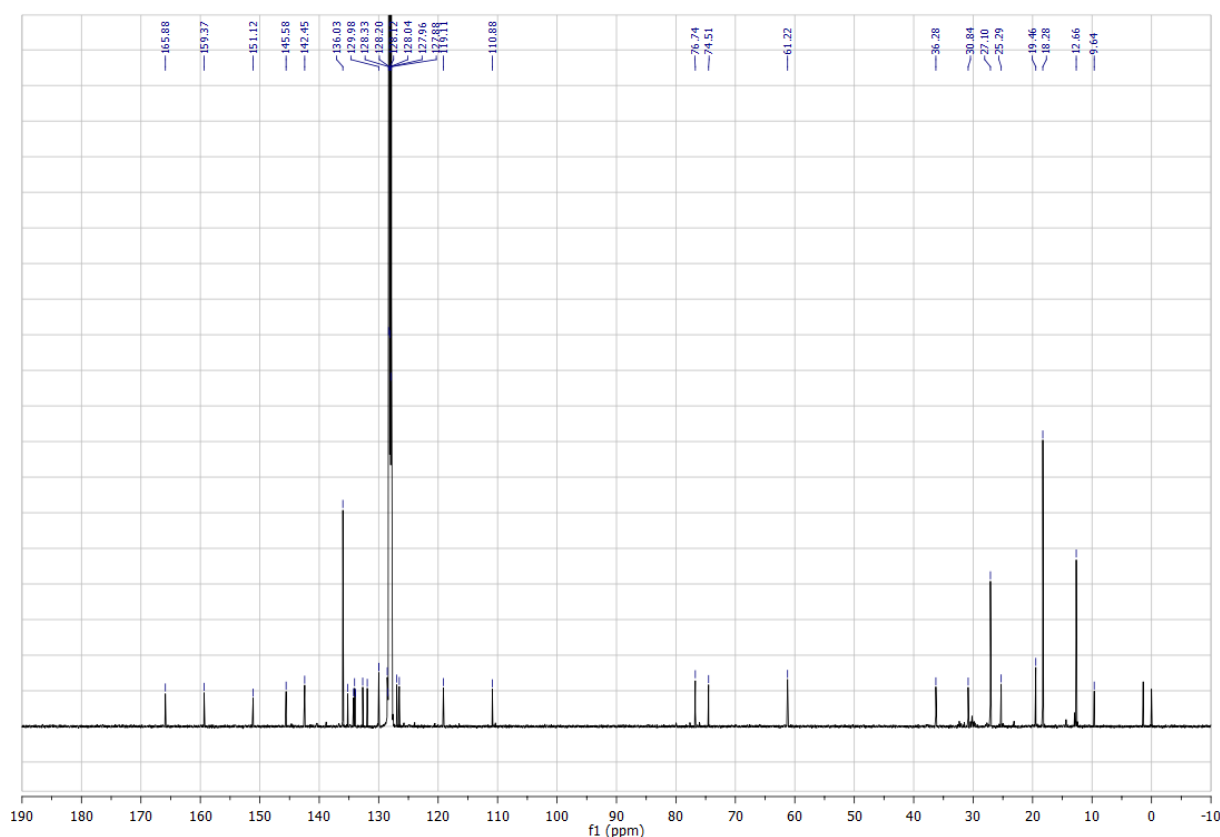


Abbildung 28. ^{13}C -NMR-Spektrum (125 MHz, C_6D_6) des 17-gliedrigen Makrozyklus **231**.

Die NMR-Daten des Makrozyklus **231** stimmen gut mit denen des Salarin C-Makrozyklus überein (Tabelle 2). Die Nummerierung der Positionen ist Kashmans Nummerierung von Salarin C (**103**) entlehnt (Abbildung 29). Die Kopplungskonstanten von $J_{2,3} = 11.8$ Hz und $J_{4,5} = 14.9$ Hz bestätigen, zusammen mit dem weit ins Tieffeld verschobenem Dublett von Dubletts bei $\delta = 8.41$ ppm für 4-H, dass das Diensystem, wie auch in Salarin C (**103**), in (2Z,4E)-Konfiguration vorliegt. Die (Z)-Konfiguration der Doppelbindung (C8/C9) in 2-Position des Oxazolrings wurde über das NOESY-Signal zwischen 8-H und 22-H₃ bestätigt. Mit der Kopplungskonstante von $J_{12,13} = 15.7$ Hz wurde die Konfiguration an C12/C13 als (E) bestimmt. Das Alken der Seitenkette (C16/C17) weist mit einer Kopplungskonstante von $J_{16,17} = 12.1$ Hz eine (Z)-Konfiguration auf.

Kleine Unterschiede sind dennoch zu verzeichnen. Im Naturstoff **103** treten die Wasserstoffatome 8-H und 22-H₃ als Singuletts auf, während in **231** für beide ein Dublett mit $J = 1.0$ Hz beobachtet wird. Die Signale der Wasserstoffatome 14-H und 15-H weichen um etwa 0.6 ppm ab, was aber durch das Fehlen der Epoxidfunktionen in **231** erklärt werden kann. Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist das Signal von C6 mit 6.5 ppm ins Tieffeld verschoben, der Unterschied, welcher schon im offenkettigen Fall eine Abweichung von 6.0 ppm zum entsprechenden Kohlenstoffatom im Naturstoff **103** betrug, ist also weiterhin groß. Das Signal von C15 weicht auch um 6.6 ppm ins Tieffeld ab, was aber durch das schon erwähnte Fehlen der Epoxidfunktionen in **231** zu erklären ist.

Tabelle 2: Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten des Naturstoffs Salarin C (**103**) und des 17-gliedrigen Makrozyklus **231**

Position	δC Mult, 103	δH Mult (J in Hz), 103	δC Mult, 231	δH Mult (J in Hz), 231
1	164.9 s	-	165.9 s	-
2	117.5 d	5.72 d (12.1)	119.1 d	5.79 d (11.7)
3	142.9 d	6.47 t (12.1)	142.5 d	6.35 dd (11.8, 11.8)
4	126.0 d	8.50 dd (15.0, 12.1)	126.5 d	8.41 dd (14.9, 11.8)
5	128.7 d	6.22 d (15.0)	128.6 d	6.14 d (14.9)
6	128.7 s	-	135.2 s	-
7	159.3 s	-	159.4 s	-
8	110.6 d	5.87 s	110.9 d	5.98 d (1.0)
9	150.6 s	-	151.1 s	-
10	29.7 t	3.72 m / 2.00 m	36.3 t	(a) 3.45 m / (b) 2.14 m
11	29.5 t	1.51 m / 1.30 m	30.8 t	(a) 2.46 m / (b) 2.08 m
14	78.0 d	4.95 dd (9.0, 2.9)	76.7 d	4.29 dd (8.5, 2.0)
15	67.9 d	5.88 m	74.5 d	6.45 m
22	24.6 q	1.52 s	25.3 q	1.63 d (1.0)
26	145.6 s	-	145.6 s	-
27	9.3 q	1.73 s	9.6 q	1.73 s

Die beobachteten NOE-Korrelationen waren ähnlich wie für Modellmakrozyklus **243** und stimmen mit denen des Naturstoffs **103** gut überein. Das π -System von C1 bis C9, inklusive des Oxazolrings, liegt also vermutlich wieder in einer Ebene. Es sind allerdings die Methylen-Wasserstoffatome an C10 und C11 diastereotop und weisen im ^1H -NMR-Spektrum unterschiedliche Signale auf. Die Auswertung NOE-Korrelationen ergab, dass je eines der Wasserstoffatome (10-H_a und 11-H_a) im Makrozyklus liegt und das andere (10-H_b und 11-H_b) außerhalb. So zeigten 10-H_a und 11-H_a im NOESY-Spektrum Korrelationen zum 13-H des neu gebildeten Alkens an C12/C13. Die Wasserstoffatome 10-H_a und 13-H wiesen zudem eine NOE-Korrelation zu 4-H des Diensystems auf. Die nach außen gerichteten Wasserstoffatome 10-H_b , 11-H_b wiesen NOE-Korrelationen zur Methylgruppe 22-H_3 , zu 12-H des Alkens und zu 14-H auf. 14-H und 15-H zeigten eine sehr ausgeprägte Korrelation im NOESY-Spektrum, was zusammen mit der Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 2\text{ Hz}$ auf einen Diederwinkel zwischen 60° und 90° hindeutet. Mit diesen Informationen wurde die in Abbildung 29 berechnete Konformation (MM2) für den 17-gliedrigen Makrozyklus **231** erhalten.

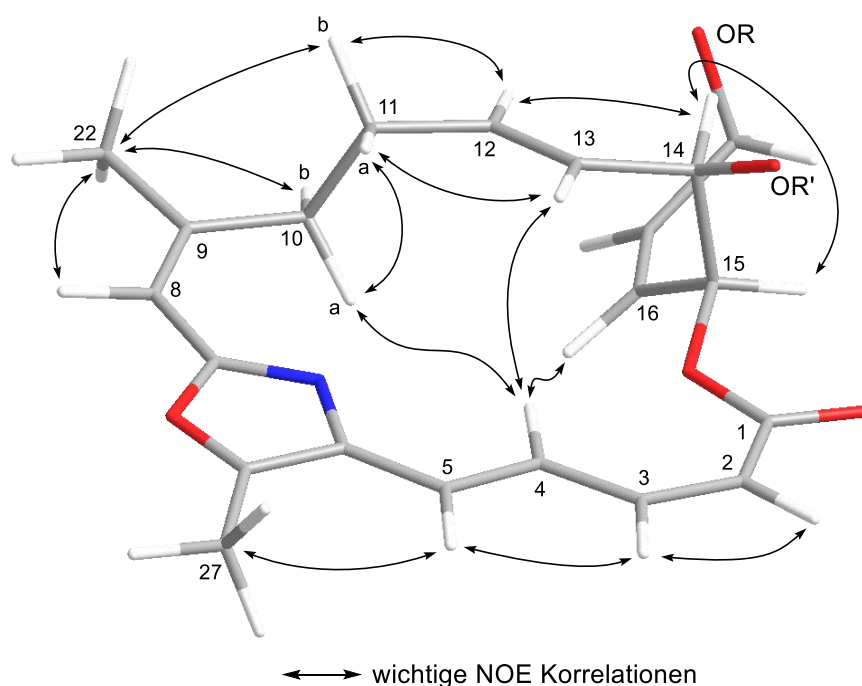


Abbildung 29. Ergebnis der molekularen Modellierung (MM2) des 17-gliedrigen Makrozyklus **231** auf Basis der NOE-Korrelationen (OR = OTBDPS, OR' = OTIPS).

4. Untersuchungen zur Umwandlung von Salarin C in Salarin A

Kashman et al. deckten auf, dass Salarin C (**103**) in das Trisacylamin Salarin A (**102**) umgewandelt wird, wenn es Luft und Licht ausgesetzt ist. Sie postulierten einen Mechanismus über eine [4 + 2] Cycloaddition von Sauerstoff an den Oxazolring, gefolgt von einer Wasserman-artigen Umlagerung zum Trisacylamin.^[90] Die Umwandlung von Oxazolen zu Trisacylaminen mit Singulett-Sauerstoff wurde zuerst von Wasserman et al. beschrieben.^[188] Mit Oxidationsmitteln wie Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) konnten Oxazole bereits in Imide überführt werden.^[189] Die Bildung von Trisacylaminen aus Oxazolen durch Reaktion mit *m*CPBA wurde kürzlich von Patil et al. beschrieben.^[190] Für die Reaktion von komplex substituierten Oxazolen mit Sauerstoff ist in der Literatur nicht viel beschrieben. Dieses Verhalten sollte in Modellreaktionen zwischen Oxazolverbindungen und Singulett-Sauerstoff weiter untersucht werden. Es könnten damit Aussagen zur Stabilität der Oxazoleinheit im Naturstoff **103** getroffen werden und ob dies einen synthetischen Zugang zum Naturstoff Salarin A (**102**) bietet. Die Instabilität von Salarin C (**103**) scheint nicht von anderen makrozyklischen Polyketiden die einen Oxazolring beinhalten, wie z. B. Leiodolide,^[84] Phorboxazole^[77] oder Rhizopodin,^[60] geteilt zu werden.

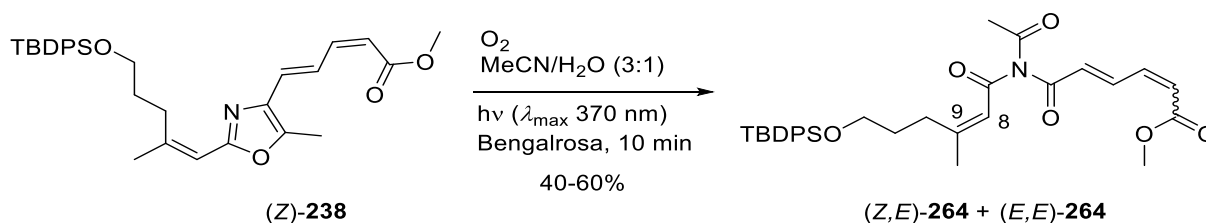
Als erste Modellverbindung wurde das offenkettige trisubstituierte Bisalkenyloxazol (Z)-**238** ausgesucht. Es wurde zusammen mit Bengalrosa in einem Acetonitril/Wasser Gemisch vorgelegt und anschließend wurde eine Sauerstoffatmosphäre erzeugt. Eine Bestrahlung im Rayonet-Reaktor ($\lambda_{\text{max}} = 370 \text{ nm}$) erzeugte Singulett-Sauerstoff, welcher mit (Z)-**238** reagieren konnte. Nach Chromatographie wurde ein 1:1-Gemisch aus Isomeren in einer Gesamtausbeute von 40-60% erhalten (Schema 81). Beide Isomere wiesen eine Masse (*m/z*) von 584.24405 (LTQ-Orbitrap) auf, was einer Summenformel von $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NNaO}_6\text{Si}$ entspricht. Sie beinhalten somit zwei Sauerstoffatome mehr als das Ausgangsmaterial (Z)-**238** (*m/z*: 552.25402). Im ^{13}C -NMR-Spektrum waren die Signale des Oxazolrings verschwunden, dafür konnten aber für jedes Isomer drei neue Amidsignale beobachtet werden: δ 167.95/168.53, δ 167.87 und δ 173.17/173.36 ppm (Abbildung 30). Das Signal des Stickstoffs erfuhr im ^{15}N -NMR-Spektrum eine Verschiebung ins Hochfeld um 39 ppm und wies keine der vorherigen Korrelationen im ^{15}N -HMBC Spektrum auf (Abbildung 31).

[188] a) H. H. Wasserman, F. J. Vinick, Y. C. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7180-7182; b) H. H. Wasserman, K. E. McCarthy, K. S. Prowse, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 845-856.

[189] D. A. Evans, P. Nagorny, R. Xu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5669-5671.

[190] P. C. Patil, F. A. Luzzio, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1280-1282.

Somit kann davon ausgegangen werden, dass der Oxazolring geöffnet wurde und zwei diastereomere Trisacylamine gebildet wurden. Diese unterschieden sich am stärksten im Bereich des Diensystems, sodass die Isomerisierung am wahrscheinlichsten in dieser Teilstruktur stattgefunden hat. Tatsächlich konnten mittels Bestimmung der Kopplungskonstanten der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester-Funktionen die Geometrien der beiden Diensysteme bestimmt werden.



Schema 81. Reaktion des Bisalkenyloxazols (Z)-**238** mit photochemisch generiertem Singulett-Sauerstoff.

Für das erste Isomer wurde für die α,β -Doppelbindung eine Kopplungskonstante von $J_{2,3} = 11.7$ Hz und für die γ,δ -Doppelbindung von $J_{3,4} = 15.4$ Hz gemessen, sodass hier ein konjugiertes (2Z,4E)-Dien vorlag und das Isomer als (Z,E)-**264** bezeichnet wurde. Im zweiten Isomer wurde für die α,β -Doppelbindung eine Kopplungskonstante von $J_{2,3} = 14.8$ Hz gemessen, woraus eine (2E,4E)-Geometrie für (E,E)-**264** abgeleitet wurde. Es war somit während der Bestrahlung teilweise zu einer photoinduzierten Isomerisierung des Diensystems gekommen. Die Doppelbindung an C8/C9 wurde durch NOESY-Korrelationen zwischen dem olefinischen Wasserstoff und der Methylgruppe als (Z)-konfiguriert bestimmt.

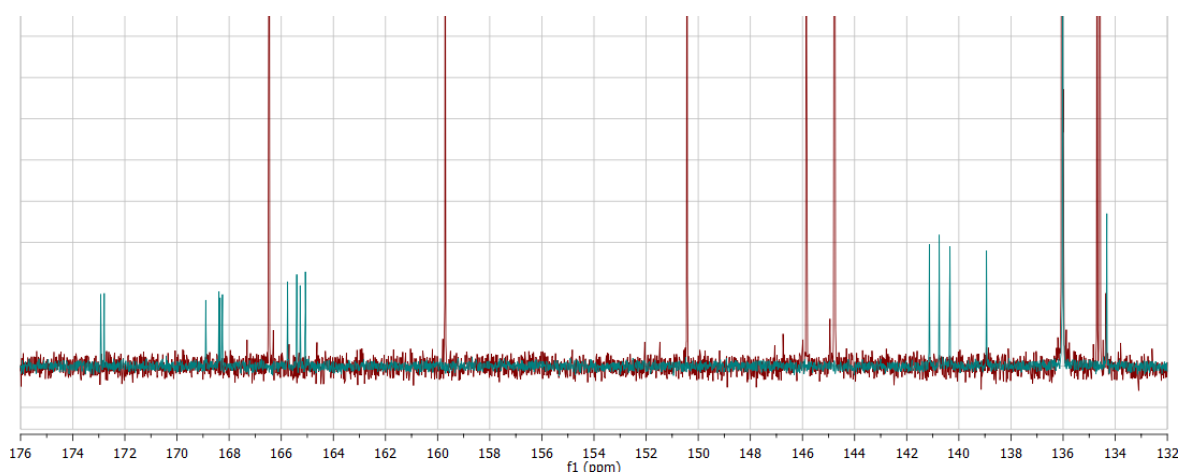


Abbildung 30. Überlagerung der ^{13}C -NMR-Spektren (125 MHz, C_6D_6) von (Z)-**238** (rot) und (Z,E)-**264** / (E,E)-**264** (blau).

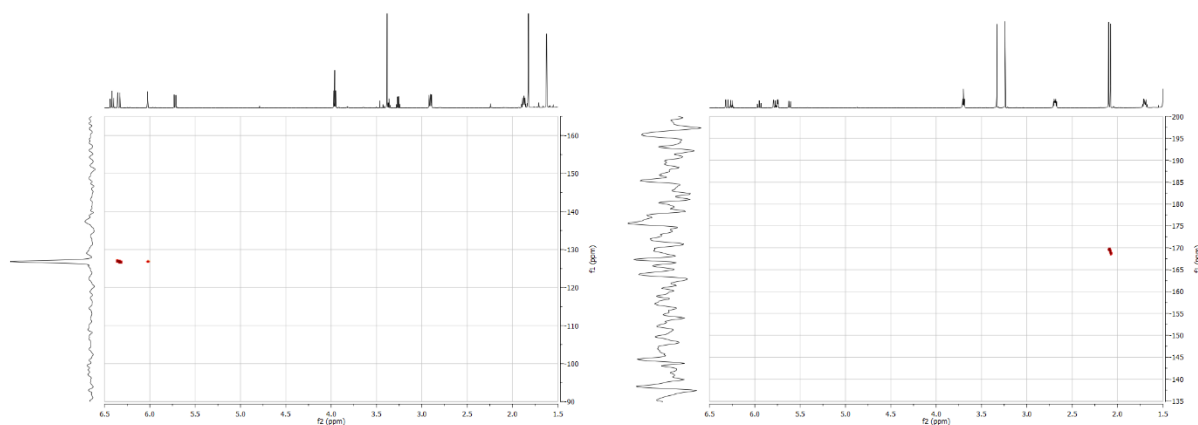


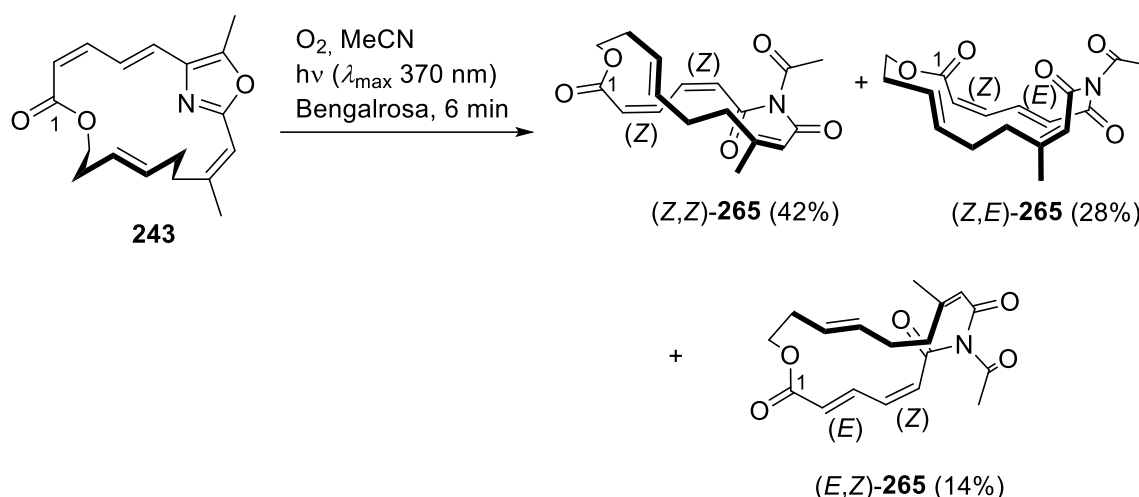
Abbildung 31. ^1H , ^{15}N -HMBC Spektren von (Z)-**238** (links) und (Z,E)-**264** / (E,E)-**264** (rechts).

Sowohl in CDCl_3 als auch in C_6D_6 wurden keine Rotamere beobachtet, und beide Verbindungen waren über einen Zeitraum von mehreren Wochen stabil. Im ESI-MS wurde teilweise der Verlust der *N*-Acetylfunktion beobachtet.

Insgesamt stimmten die ^1H -, ^{13}C - und ^{15}N -NMR-Daten des Trisacylamins (Z,E)-**264** sehr gut mit denen der entsprechenden Teilstruktur in Salarin A (**102**) überein. Als einzige Ausnahme wurde im ^{13}C -NMR-Spektrum beobachtet, dass das Signal von C9 in (Z,E)-**264** im Vergleich zum Naturstoff **102** um 10 ppm ins Tieffeld verschoben wurde, während C8 und 8-H um 3.3 ppm, bzw. 0.24 ppm hochfeldverschoben wurden. Dies lässt sich durch die unterschiedliche Konformation der beiden Moleküle erklären. Während die molekulare Modellierung (MM2) für die Trisacylamine (Z,E)-**264** und (E,E)-**264** eine fast planare Geometrie vorschlug, zeigte die Kristallstruktur von Salarin A (**102**) einen Diederwinkel von 35.4° für die entsprechende Enon-Teilstruktur. Diese Anordnung könnte zu einer verminderten Konjugation und einer geringeren Verschiebung des β -Kohlenstoffatoms C9 ins Tieffeld führen. So zeigten Rousseau et al. in ihrer Arbeit zu α,β -ungesättigten, β -substituierten Octenoliden, dass eine Abweichung von einer planaren Anordnung des Enon-Systems zu einer Signalverschiebung des β -Kohlenstoffatoms ins Hochfeld von mehr als 10 ppm führte.^[191] Somit konnte gezeigt werden, dass die offenkettige Modellverbindung (Z)-**238** in der Tat mittels Singulett-Sauerstoff in ein Trisacylamin überführt worden war.

Um ein Modellsystem zu erhalten, welches dem Naturstoff Salarin C (**103**) noch genauer entsprach, sollte weiterhin untersucht werden, ob die Einbettung des Oxazolrings in einen Makrozyklus die Reaktivität gegenüber Singulett-Sauerstoff beeinflusst. Befeuert durch die vielversprechenden Ergebnisse mit dem offenkettigen System sollte erneut die Photooxidation des Naturstoffs Salarin C (**103**) zu Salarin A (**102**) simuliert werden. Hierfür wurde der synthetisch einfacher zugängliche Modellmakrozyklus **243** gegenüber **231** bevorzugt.

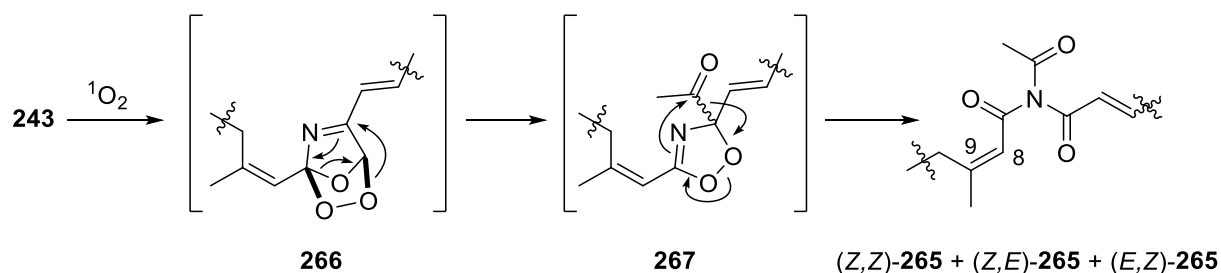
[191] E. Fouque, G. Rousseau, J. Seyden-Penne, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4807-4817.



Schema 82. Reaktion des Modellmakrozyklus **243** mit photochemisch generiertem Singulett-Sauerstoff.

Makrozyklus **243** wurde zusammen mit Bengalrosa in Acetonitril vorgelegt und unter einer Sauerstoffatmosphäre im Rayonet-Reaktor bei einer Wellenlänge von $\lambda_{\max} = 370$ nm bestrahlt (Schema 82). Nach 6 min war das Ausgangsmaterial bereits nicht mehr mittels DC nachweisbar und die Reaktion wurde durch Zugabe von Aktivkohle beendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde ein Gemisch aus drei makrozyklischen Produkten im Verhältnis von 3:2:1 in einer Gesamtausbeute von 84% erhalten. Alle drei Produkte wiesen die gleiche hochaufgelöste Masse (m/z) von 354.13147 (LTQ-Orbitrap) auf, was einer Summenformel von $C_{18}H_{21}NNaO_5$ entsprach und darauf hinwies, dass zwei Sauerstoffatome eingebaut worden waren. Die Hauptverbindung konnte chromatographisch (Kieselgel, Petrolether/*t*-BME, 10:1) aus dem Gemisch isoliert werden. Die Analyse der ^{13}C -NMR-Daten ergab für alle drei Verbindungen, dass die Signale des Oxazolrings ($\delta = 159.2, 145.7, 134.3$ ppm) nicht mehr vorhanden waren, dafür wurden allerdings für jedes Produkt drei neue Amidsignale beobachtet mit $\delta = 172.82$ und $172.47/173.73$ ppm, $\delta = 167.12$ und $171.94/170.91$ ppm, $\delta = 167.89$ und $167.02/165.63$ ppm. Die weitere Auswertung ergab, dass drei diastereomere makrozyklische Trisacylamine **(Z,Z)-265**, **(Z,E)-265** und **(E,Z)-265** entstanden waren, welche sich nur in den $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Esterfunktionen unterschieden. Die Geometrie der Diensysteme wurde mit Hilfe der 3J -Kopplungskonstanten der α,β - und γ,δ -Doppelbindungen bestimmt. So wurde für das Hauptdiastereomer **(Z,Z)-265** mit $J_{\alpha,\beta} = 12.0$ Hz und $J_{\gamma,\delta} = 11.8$ Hz eine (2Z,4Z)-Anordnung bestimmt. Die Kopplungskonstanten $J_{\alpha,\beta} = 11.5$ Hz und $J_{\gamma,\delta} = 15.7$ Hz ergaben eine (2Z,4E)-Geometrie für **(Z,E)-265** und mit $J_{\alpha,\beta} = 15.3$ Hz und $J_{\gamma,\delta} = 12.3$ Hz wurde eine (2E,4Z)-Anordnung für **(E,Z)-265** bestimmt.

Die gemessene NOESY-Korrelation zwischen dem Olefin-Wasserstoffatom 8-H und den Wasserstoffatomen der Methylgruppe 22-H₃ ergab, dass die Doppelbindung C8/C9 in allen drei Verbindungen immer noch (Z)-konfiguriert vorlag. Die Konfiguration der Doppelbindung C12/C13 könnte geändert worden sein, da die Signale im ¹H-NMR-Spektrum überlappten und eine eindeutige Bestimmung der Kopplungskonstante nur für (Z,E)-**265** mit $J_{12,13} = 15.5$ Hz möglich war. Dieser Wert ließ aber darauf schließen, dass die (E)-Konfiguration unverändert war.



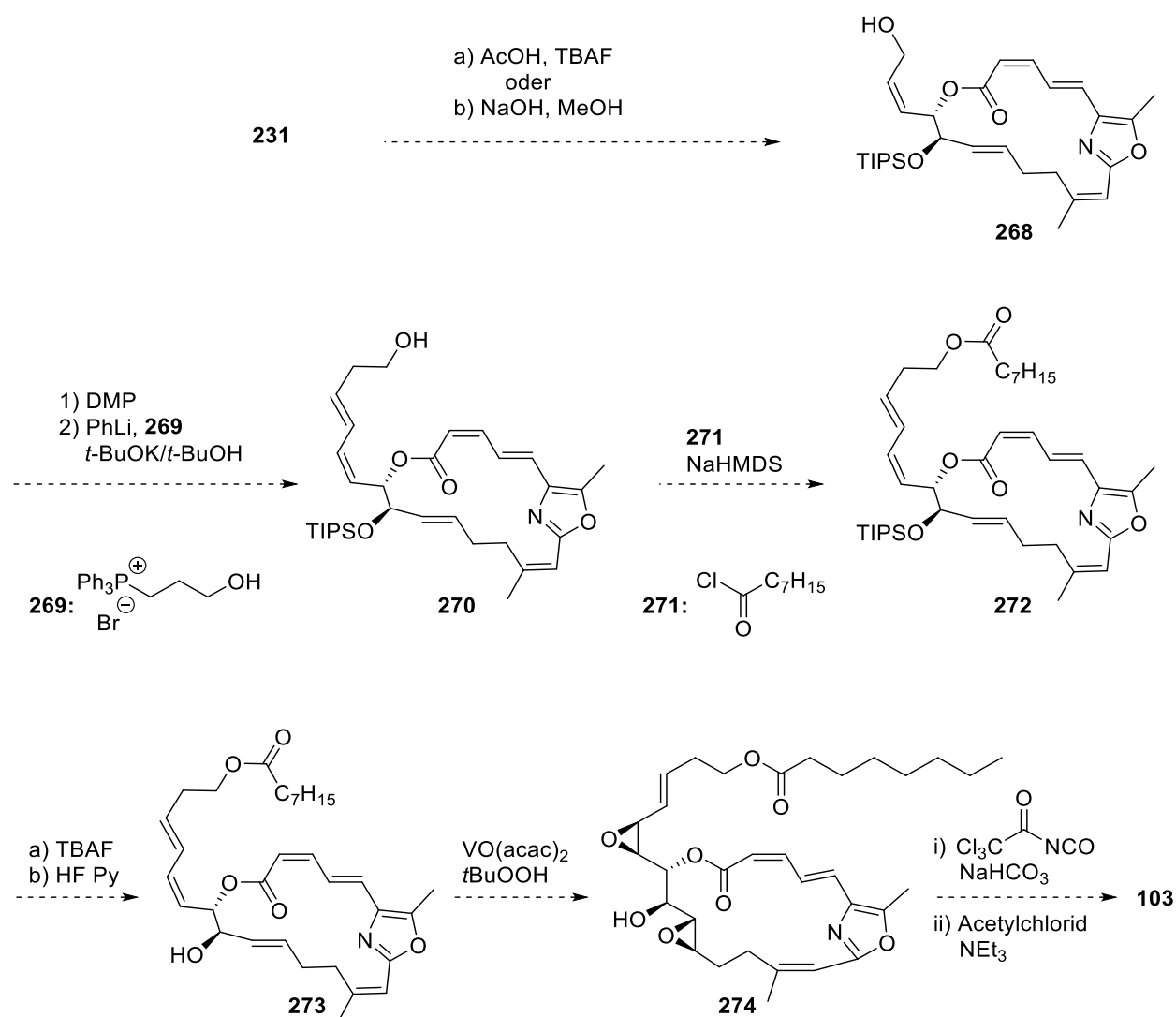
Schema 83. Postulierter Mechanismus der Umlagerung von **243** nach [4 + 2] Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff an den Oxazolring, basierend auf den Ergebnissen von Wasserman.^[97,188]

Es ist zu erwarten, dass die Bildung der Trisacylamine mit einer [4 + 2] Cycloaddition des Singulett-Sauerstoffs und des Oxazolrings beginnt, wodurch das Cycloaddukt **266** erhalten würde. Einer Umlagerung zum Acetyldioxazol-Derivat **267** würden ein C-N Transfer der Acetylgruppe und eine Spaltung der O-O Bindung folgen und das Trisacylamin **265** ergeben (Schema 83). Die Isomerisierung der Diensysteme erfolgte photoinduziert während der Bestrahlung. Das im Falle der Bestrahlung des Modellmakrozyklus **243** kein (2E,4E)-Diastereomer gebildet wurde, bestätigt, dass diese Doppelbindungsgeometrie ungünstig für die Ringspannung wäre, weshalb auch die offenkettigen Ester (E,E)-**247** und (E,E)-**249** nicht cyclisiert werden konnten.

In dieser Arbeit konnte die erste Umwandlung eines Bisalkenyloxazols und auch die erste Wasserman-artige Umlagerung eines in einem Makrozyklus eingebauten Oxazols zu Trisacylaminen beschrieben werden. Das Verhalten der Modellverbindungen zeigte, dass die Synthese von Salarin C (**103**) möglichst unter Schutzgasatmosphären und unter Lichtausschluss stattfinden sollten, um eine photoinduzierte Isomerisierung des Diensystems und eine Öffnung des Oxazolrings zu vermeiden. Auch der Einsatz von *m*CPBA zur Bildung der noch benötigten Epoxide sollte ausgeschlossen werden.^[190] Da die Bestrahlungen von (Z)-**238** und **243** aber sehr selektiv abliefen und keine Nebenprodukte beobachtet wurden, könnte die Reaktion mit Singulett-Sauerstoff ein nützliches Werkzeug zur Synthese von Salarin A (**102**) und zugehörigen Derivaten sein.

5. Ausblick

Ausgehend von Makrozyklus **231** könnte der Naturstoff Salarin C (**103**) aufgebaut werden. Eine mögliche Fortführung des Synthesewegs ist im Folgenden beschrieben (Schema 84).



Schema 84. Möglicher Ausblick für die Synthese von Salarin C (**103**).

Vor dem Einbau der Epoxide sollte zunächst die Seitenkette vollständig installiert werden, da die Epoxide bekanntermaßen instabil sind. Der Makrozyklus **231** müsste dafür zunächst selektiv zum primären Alkohol **268** desilyliert werden.

Dies könnte nach einer Methode von Hashimoto et al. unter sauren Bedingungen mit TBAF geschehen,^[192,193] oder basisch in heißem Methanol.^[194,195] Anschließende Oxidation, z. B. mit dem Dess-Martin-Periodinan, gefolgt von der (*E*)-selektiven Schlosser-Variante der Wittig-Reaktion^[196] mit dem Phosphoniumsalz **269**^[197] ergäbe den primären Alkohol **270**. Dieser könnte ein Ausgangspunkt zu möglichen Derivatisierungen der Seitenkette bieten, denn vorläufige SAR Studien von Kashman et al. zeigten, dass der noch fehlende Ester nicht für die biologische Aktivität von Salarin C (**103**) wichtig ist.^[109] Das vollständige Kohlenstoffgerüst **272** des Naturstoffs würde nach Veresterung mit Octansäurechlorid, um eine DMAP induzierte Isomerisierung der Diensysteme zu vermeiden, erhalten. Desilylierung würde den sekundären Alkohol **273** ergeben, der in der folgenden doppelten Epoxidierung unter Sharpless-Bedingungen die Regiochemie steuern sollte.^[198] Um abschließend den Naturstoff Salarin C (**103**) zu erhalten, müsste der sekundäre Alkohol **274** in eine Acetylcarbamatfunktion überführt werden. Dies könnte in zwei Schritten mit 2,2,2-Trichloracetylisocyanat und anschließender Acetylierung mit Acetylchlorid ablaufen.^[199,200]

-
- [192] K. Hashimoto, S. Higashibayashi, K. Shinko, T. Ishizu, H. Shirahama, M. Nakata, *Synlett* **2000**, 1306-1308.
[193] C.-M. Wong, T.-P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4485-4489.
[194] S. Hatakeyama, H. Irie, T. Shintani, Y. Noguchi, H. Yamada, M. Nishizawa, *Tetrahedron* **1994**, 50, 13369-13376.
[195] P. Gowrisankar, S. A. Pujari, K. P. Kaliappan, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5858-5862.
[196] D. M. Schlosser, K. F. Christmann, *Angew. Chem.* **1966**, 78, 115; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 126.
[197] X. Zeng, C. Miao, S. Wang, C. Xia, W. Sun, *Chem Commun.* **2013**, 49, 2418-2420.
[198] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6136-6137.
[199] A. L. Mandel, V. Bellosta, D. P. Curran, J. Cossy, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3282-3285.
[200] A. Tahirovic, M. Geballe, E. Gruszecka-Kowalik, S. J. Meyers, P. Lyuboslavsky, P. Le, A. French, H. Irier, W. Choi, K. Easterling, H. Yuan, L. J. Wilson, R. Kotloski, J. O. McNamara, R. Dingledine, D. C. Liotta, S. F. Traynelis, J. P. Snyder, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5506-5521.

IV. Experimenteller Teil

1. Analytik, Geräte, Reagenzien und Arbeitsmethoden

Chemikalien und Synthesen

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen ABCR, Acros, Fluka, Merck, Sigma-Aldrich, TCI und VWR in hoher Qualität bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Es wurde nach den üblichen Methoden der präparativen organischen Chemie gearbeitet. Soweit nicht ausdrücklich erwähnt (unter Argon), wurden die Reaktionen ohne Schutzgas durchgeführt. Lösungen von *t*-BuLi und Trimethylaluminium wurden ausschließlich unter Argonatmosphäre gehandhabt und mit Schutzgaspolster via Spritze zugegeben. Der Vorlagekolben und die Vorratsgefäße wurden dabei zum Druckausgleich mit Argon gespült. Als Kältebadmedium bei Reaktionen mit *t*-BuLi und Trimethylaluminium wurde DCM verwendet. Das eingesetzte Kupfer(I)-cyanid wurde im Abzug abgefüllt und im geschlossenem Gefäß abgewogen. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Vorschriften entsprechend der Literatur gereinigt und getrocknet oder in ähnlicher Qualität bezogen.^[201] Für Chromatographie und Aufarbeitung wurden destillierte Lösungsmittel in technischer Qualität eingesetzt. Es wurde Petrolether mit einem Siedebereich von 40-60 °C verwendet. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte, gereinigte Verbindungen; Abweichungen sind angegeben.

Bestrahlungen wurden in einem Rayonet Photo-Reaktor (RPR-200) der Firma Southern New England Ultraviolet Company durchgeführt, der mit je 8 im Halbkreis angeordneten UV-Lampen ausgestattet war. Dabei wurde Licht der Wellenlänge $\lambda_{\text{max}} = 370 \text{ nm}$ (Philips Actinic BL TL 8W/10 1 FM-Lampen) emittiert. Die für die Bestrahlungen verwendeten Glasgeräte waren ausschließlich aus Borosilikatglas hergestellt und für die verwendeten Wellenlängen völlig transparent. Die Probe wurde zentral im Gerät im Abstand von 10-15 cm zu den Lampen platziert. Die Arbeitstemperatur bei eingeschaltetem Gerät und Stickstoffstromkühlung betrug ca. 30 °C. Die Sauerstoffatmosphäre während der Bestrahlung wurde mit einem mit O₂-gefüllten Syntheseballong aufrechterhalten.

[201] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, Purification of Laboratory Chemicals, 5. Auflage, Butterworth-Heinemann, Amsterdam, 2003.

Analytische Methoden

NMR-Spektren wurden mit Geräten der Firma Bruker Corporation (Billercia, USA) aufgenommen: Bruker DPX-200 (200 MHz für ^1H , $T = 300\text{ K}$), Bruker AV II-300 (300 MHz für ^1H ; 75 MHz für ^{13}C ; $T = 296\text{ K}$), Bruker AV III-400, Bruker DRX-400 (400 MHz für ^1H , 100.6 MHz für ^{13}C , $T = 296\text{ K} / T = 300\text{ K}$), Bruker AV-IIIHD-500 (500 MHz für ^1H ; 125 MHz für ^{13}C ; $T = 296\text{ K}$) und Bruker AV II-600 (600.1 MHz für ^1H ; 150.9 MHz für ^{13}C , $T = 295\text{ K}$). Die chemische Verschiebung δ der Signale ist in ppm angegeben.

Die Referenzierung für ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte auf den internen Standard TMS (Tetramethylsilan). Die Signale wurden aufgrund von ^1H , ^1H -COSY-, ^1H , ^{13}C -HSQC-, ^1H , ^{13}C -HMBC- und ^1H , ^1H -NOESY-Experimenten den einzelnen Kernen zugeordnet. Multiplizitäten sind mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett) und m (Multiplett) bezeichnet, verbreiterte Signale sind zusätzlich mit br (breit) gekennzeichnet. Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben und beziehen sich, wenn nicht anders angegebenen, auf J_{HH} -Kopplungen. Die verwendeten Lösungsmittel wurden bei der Firma Deutero GmbH erworben. Die Datenauswertung erfolgte mit der Software TopSpinTM der Firma Bruker Corporation (Billercia, USA) und MesTreCTM der Firma Mestrelab Research (Santiago de Compostela, Spanien).

EI- und ESI-Massenspektren wurden mit den Spektrometern Finnigan MAT 95 XL (ThermoFisher Scientific, EI), LTQ Orbitrap Velos (ThermoFisher Scientific, ESI), JMS-T100GC (GCAccuTOF, JEOL, GC-EI-MS) und Expression CMS (Advion, DC-MS (ESI)) aufgenommen.

Bei EI-Messungen (Finnigan MAT95XL) war die Auflösung bei Niederauflösung auf 2000 bzw. bei Hochauflösung auf 10000 (10% Taldefinition) eingestellt. Es wurden Massenbereiche von 40 u bis 1000 u aufgenommen, die Messungen wurden bei einer Quelltemperatur von 180 °C und einer Elektronenenergie von 70 eV durchgeführt. Bei ESI-Messungen (LTQ Orbitrap Velos) betrug die Auflösung bei Niederauflösung 3000 und bei Hochauflösung 10000 (400 u Halbwertsbreite). Je nach Methode wurden Massenbereiche von 50 u bis 1200 u aufgenommen. Die Spraykapillarenspannung betrug 2.3-2.8 kV (pos.) bzw. 1.7-2.5 kV (neg.). Als Lösungsmittel wurde MeOH ($c = 50\text{ }\mu\text{g/mL}$ mit 0.1 mg/mL Tetradecyltrimethylammoniumbromid) bei einer Flussrate von 1 $\mu\text{L/min}$ verwendet.

Bei DC-MS-ESI-Messungen (Expression CMS) mit einem CAMAG TCL-MS-Interface wurden Massenbereiche von 100 u bis 800 u aufgenommen. Die Spraykapillarenspannung betrug 2.0 kV (pos. und neg.), die Quelltemperatur 250 °C. Als Lösungsmittel wurde MeOH mit 0.1% HCOOH bei einer Flussrate von 0.2 mL/min verwendet. Die Kalibrierung erfolgte mittels eines Standards (Agilent Tune-Mix) auf 4 Referenzsubstanzen im Massenbereich 100 u bis 800 u.

GC-MS wurde mit einem JMS-T100GC (GCAccuTOF, JEOL, Japan) EI-Massenspektrometer bei 70 eV an einem Agilent 6890 Gaschromatographen (analytische Säule: Phenomenex ZB5-MS, 30 m x 0.25 mm I.D, 0.25 μm Filmdicke) gemessen. Der Gaschromatograph wurde mit einer Injektortemperatur von 250 °C und mit einem Split von 10:1 betrieben. Die Untersuchungen wurden mit einem Temperaturprogramm durchgeführt: 70 °C Ausgangstemperatur, 3 min isotherm, 10 °C/min Heizrate auf 300 °C.

Es sind die Massenzahlen m/z in u, die relativen Intensitäten in % und teilweise die Fragmentierung angegeben. Von den Isotopenmustern der Massenspektren werden die häufigsten Isotope aufgelistet. Bei hochaufgelösten Massendaten werden zusätzlich die Summenformel und die berechnete Masse des Moleküls angegeben sowie die Abweichung gegenüber der Theorie (Δ).

IR-Spektren wurden an einem Bruker Tensor 27 Spektrometer vermessen. Die Schwingungsbanden sind als Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} angegeben. Die Intensitäten der Banden werden durch s (stark), m (mittel) und w (schwach) beschrieben, verbreiterte Signale sind zusätzlich mit br gekennzeichnet.

UV/VIS-Spektren wurden mit einem Cary 100 Bio UV/VIS-Spektrometer der Firma Varian aufgenommen. Die Wellenlänge λ_{max} der Absorptionsmaxima ist in nm zusammen mit dem berechneten das Extinktionsmaximum $\lg \epsilon$ angegeben.

Spezifische optische Rotationskraft wurden mit einem Dr. Kernchen Propol Automatic Polarimeter bei 365 nm gemessen und ist in $\text{deg} \cdot \text{cm}^3 \text{g}^{-1} \text{dm}^{-1}$ angegeben.

Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktgerät Büchi 530 bestimmt und sind nicht korrigiert.

Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie wurde an Kieselgel 60-Fertigkarten F₂₅₄ (Normalphase) und an Kieselgel 60 RP-18-Fertigkarten F₂₅₄S der Firma Merck durchgeführt. UV-aktive Substanzen wurden durch Fluoreszenzlöschung bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm detektiert. Nicht UV-absorbierende Substanzen wurden durch tauchen in Färbereagenzien und anschließendes Erhitzen nachgewiesen: Alkohole wurden durch Behandlung Vanillin/Schwefelsäure (0.9 g Vanillin, 12 mL konz. H₂SO₄, 90 mL H₂O, 25 ml Ethanol), Amine durch Ninhydrin-Lsg. (0.3 g Ninhydrin, 100 mL *n*-Butanol) und alle weiteren Spots mit Kaliumpermanganat-Lsg. (30 g KMnO₄, 20 g K₂CO₃, 500 mL H₂O) sichtbar gemacht.

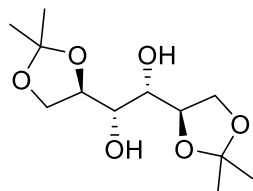
Säulenchromatographie/Flashchromatographie wurde an Kieselgel sowie LiChroprep RP-18 Kieselgel der Korngrößen 40-63 μ m der Firma Merck mit Druck (Flash-Chromatographie) durchgeführt.

HPLC-Analysen wurden an einem Gerätesystem bestehend aus einer L-6200 Intelligent Pump der Firma Merck Hitachi, einem UV-Detektor bei 225 nm und der Verarbeitungssoftware Clarity Data Appex durchgeführt. Dabei wurde eine chirale analytische Säule (Chiracel OJ, ID: 7 μ m, Länge: 25 cm) mit einer Flussrate von 1 mL/min und Lösungsmitteln (HPLC Qualität) der Firmen Fisher Scientific und Honeywell verwendet.

2. Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.1.1

(*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyd (**147**)^[120]

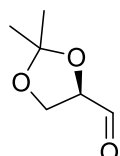
Schützung als Acetonid:



D-Mannitol (**151**, 1 g, 5.49 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1,2-Dimethoxyethan (20 mL) vorgelegt und mit 2,2-Dimethoxypropan (1.35 mL, 11 mmol, 2.4 Äq.) versetzt. Unter Rühren wurde Zinn(II)-chlorid (10 mg, 0.055 mmol, 0.01 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde Pyridin (20 μ L) zugegeben und die

Lösung im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt (1.5 g) wurde direkt für die nächste Stufe eingesetzt.

Spaltung zum Glyceraldehyd-Derivat:

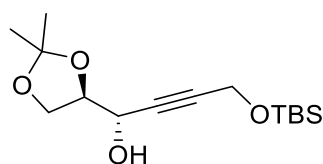


Das Rohprodukt (1.5 g) wurde in DCM (30 mL) aufgenommen und mit einem Wasserbad gekühlt. Es wurde ges. NaHCO_3 Lösung (0.65 mL) zugegeben, und anschließend erfolgte die portionsweise Zugabe von NaIO_4 (2.45 g, 11.44 mmol, 2.1 Äq. bezogen auf D-Mannitol). Nach 4 h Rühren wurde Na_2SO_4 (0.75 g) beigelegt und weitere 30 min gerührt. Nach Filtration wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt (bis 400 mbar), und anschließend wurde der Rückstand fraktioniert im Vakuum destilliert. Der als Acetonid geschützte Glyceraldehyd **147** (320 mg, 2.47 mmol, 45% ausgehend von D-Mannitol) wurde als farbloses zähes Öl erhalten. Die Verbindung neigte zur Polymerisation, das zuerst zähe Öl erstarrte – auch bereits nach 1 d Aufbewahrung im Tiefkühler.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.70 (d, 1H, J = 1.9 Hz, CHO), 4.36 (m, 1H, CH_2CH), 4.12 (m, 2H, CH_2), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 201.38 (CH, CHO), 110.79 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 79.49 (CH, CH_2CH), 65.11 (CH_2 , CH_2CH), 25.84 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.73 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

(*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-((*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-2-yn-1-ol (**153**)



Das Alkin **152** (524 mg, 3.074 mmol, 2.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre in trockenem THF (5 mL) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Unter Rühren wurde *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 1.92 mL, 3.074 mmol, 2 Äq.) zugetropft. Nach 30 min wurde

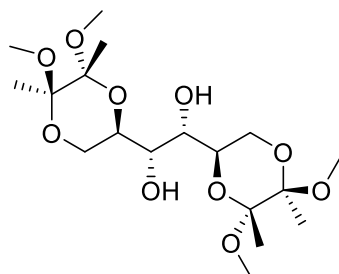
$\text{TiCl}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (1.25 M in THF, 2.46 mL, 3.074 mmol, 2 Äq.) zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für 90 min gerührt. Anschließend wurde wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und der Aldehyd **147** (200 mg, 1.537 mmol, 1.0 Äq) in trockenem THF (5 mL) zugegeben. Nach 2 h wurde ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL) zugegeben und über Nacht auf $21\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut. Nach Zugabe von Wasser wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit *t*-BME (5 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 9:1 bis 2:1) wurde der Propargylalkohol **153** (112 mg, 0.373 mmol, 24%, *de* 60%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.17 (*s*_{br}, 1H, CHOH), 4.53-4.51 (m, 1H, CHOH), 4.35 (d, J = 1.76 Hz, 2H, CH_2OSi), 4.22 (dt, J = 9.5, 4.2 Hz, 1H, $\text{CH(O)CH}_2\text{O}$), 4.12-4.03 (m, 2H, $\text{CH(O)CH}_2\text{O}$), 1.46 (*s*, 3H, $\text{C(CH}_3)_2$), 1.38 (*s*, 3H, $\text{C(CH}_3)_2$), 0.90 (*s*, 9H, $\text{Si(CH}_3)_3$), 0.11 (*s*, 6H, $\text{Si(CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 110.1 (Cq, $\text{C(CH}_3)_2$), 85.1 (Cq, CCCH_2OSi), 81.7 (Cq, CCCH_2Si), 77.8 (CH, $\text{CH(O)CH}_2\text{O}$), 65.2 (CH_2 , $\text{CH(O)CH}_2\text{O}$), 62.5 (CH, CHOH), 51.7 (CH_2 , CH_2OSi), 26.4 (CH_3 , $\text{C(CH}_3)_2$), 25.8 (CH_3 , $\text{C(CH}_3)_3$), 25.1 (CH_3 , $\text{C(CH}_3)_2$), 18.3 (Cq, $\text{C(CH}_3)_3$), -5.2 (CH_3 , $\text{Si(CH}_3)_2$).

(2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxane-2-carbaldehyd (158**)**^[202]



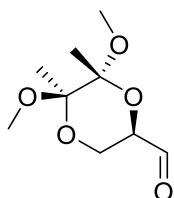
Zu einer Suspension von D-Mannitol (**151**, 66.5 g, 0.365 mol, 1.0 Äq.) in MeOH (250 mL) wurden nacheinander Trimethylorthoformiat (175 mL, 1.60 mol, 4.38 Äq.) und Butan-2,3-dion (64 mL, 0.729 mol, 2.0 Äq.) bei $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argonatmosphäre gegeben. Die tiefgelbe Lösung wurde mit BF_3 -Etherat (5.60 mL, 44.20 mmol, 0.12 Äq.) bei gleicher Temperatur

behandelt, und die Färbung schwenkte zu schwach rotbraun. Nach 5 h wurde die Reaktionslösung mit NEt_3 (7.5 mL, 53.80 mmol, 0.15 Äq.) neutralisiert, und es wurde eine farblose Lösung erhalten. Diese wurde im Vakuum eingedunstet, der Rückstand in DCM (800 mL) aufgenommen und mit halb gesättigter wässriger NaCl-Lösung (600 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO_4 wurde die Lösung im Vakuum konzentriert und das rohe Diol erhalten und direkt weiter umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.12-4.07 (m, 2H, CH_2), 3.79 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH_2), 3.74 (dd, J = 11.2, 11.2 Hz, 2H, CHOH), 3.64 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH(O)}$), 3.26 (*s*, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$), 3.25 (*s*, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$), 1.26 (*s*, 6H, $(\text{CCH}_3)_2$), 1.25 (*s*, 6H, $(\text{CCH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 99.2 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$), 98.0 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$), 69.8 (CH, CHOH), 68.4 (CH, CH_2CHO), 60.9 (CH_2 , CH_2CH), 48.1 (CH_3 , OCH_3), 48.0 (CH_3 , OCH_3), 17.7 (CH_3 , CCH_3), 17.5 (CH_3 , CCH_3).

Spaltung zum Glyceraldehyd-Derivat:



Das rohe Diol wurde in DCM (800 mL) gelöst und mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung (120 mL) gerührt. Zur Emulsion wurde portionsweise NaIO_4 (100.64 g, 0.441 mol, 1.3 Äq. bezogen auf D-Mannitol) hinzugefügt und für 15 h gerührt. Anschließend wurde vorsichtig MgSO_4 zugegeben und die entstandene Lösung 30 min gerührt. Die Suspension wurde filtriert und das gelbe Filtrat mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5.21 g) für 30 min gerührt, bis eine fast farblose Lösung vorlag. Diese wurde filtriert und im Vakuum eingengt. Fraktionierte Destillation ohne Vigreux-Kolonnen im Vakuum (Ölbad 110 °C, T_{Kopf} 62–70 °C, 0.02 mbar) ergab den als Butan-2,3-diacetal geschützten Glyceraldehyd **158** (30.56 g, 20%) als farbloses Öl, welches bei –20 °C erstarrte.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.63 (s, 1H, CHO), 4.32 (dd, J = 10.1, 4.9 Hz, 1H, CH), 3.73–3.63 (m, 2H, CH_2), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 3.24 (s, 3H, OCH_3), 1.36 (s, 3H, CCH_3), 1.28 (s, 3H, CCH_3).

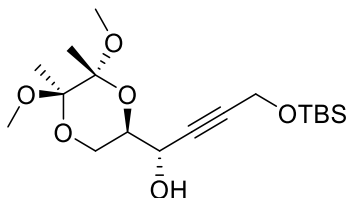
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.2 (CH, CHO), 99.7 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$), 98.3 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$), 72.3 (CH, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$), 58.2 (CH_2 , CH_2CH), 48.3 (CH_3 , OCH_3), 48.1 (CH_3 , OCH_3), 17.53 (CH_3 , CCH_3), 17.48 (CH_3 , CCH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3460 (w), 2992 (m), 2949 (m), 2834 (w), 1734 (m), 1451 (m), 1373 (m), 1324 (w), 1212 (m), 1115 (s), 1034 (s), 945 (m), 876 (s), 841 (m), 682 (m), 565 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 261 (1.16), 261 (2.04).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NaO}_6$ [$\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}$] $^+$: 259.11521, gef.: 259.11527 (0.23 ppm).

(S)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-((2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)but-2-in-1-ol (**159**)



Das Alkin **152** (196 mg, 1.153 mmol, 2.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre in trockenem THF (5 mL) vorgelegt und auf –78 °C gekühlt. Unter Rühren wurde *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.72 mL, 1.153 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft. Nach 30 min wurde $\text{TiCl}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (1.25 M in THF, 0.92 mL, 1.153 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf –60 °C erwärmt und für 90 min gerührt. Anschließend wurde wieder auf –78 °C abgekühlt und der Aldehyd **158** (111 mg, 0.576 mmol, 1.0 Äq.) in etwas trockenem THF (0.2 mL) zugegeben. Die Reaktion wurde nach 4 h durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL) beendet und über Nacht auf 21 °C aufgetaut.

Nach Zugabe von Wasser wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit *t*-BME (5 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 4:1) wurde der Propargylalkohol **159** (140 mg, 0.374 mmol, 65%, *de* 85%) als farbloses Öl erhalten.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 4:1): $R_f = 0.49$

$[\alpha]_D^{20} -9.18$ (c 24.2, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.49$ (dt, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 1H, CCHOH), 4.34-4.33 (m, 2H, CCH₂OSi), 3.97 (ddd, $J = 3.1, 4.6, 11.1$ Hz, 1H, C(OH)CHCH₂O), 3.87 (dd, $J = 11.1, 11.1$ Hz, 1H, CHCH₂O), 3.70-3.59 (m, 1H, CHCH₂O), 3.29 (s, 3H, CHOC(CH₃)OCH₃), 3.26 (s, 3H, CH₂OC(CH₃)OCH₃), 1.30 (s, 3H, CHOC(CH₃)OCH₃), 1.29 (s, 3H, CH₂OC(CH₃)OCH₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.11 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

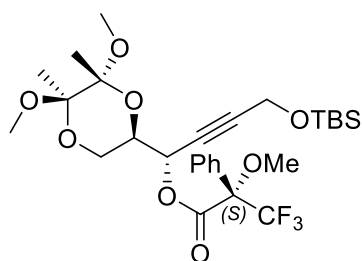
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 99.6$ (Cq, CHOCq(CH₃)OCH₃), 97.9 (Cq, CH₂OCq(CH₃)OCH₃), 85.1 (Cq, CCqCH₂), 81.2 (Cq, CqCCH₂), 69.4 (CH, CH(OH)CH(O)CH₂(O)), 62.6 (CH, CCH(OH)), 59.0 (CH₂, CH(O)CH₂(O)), 51.6 (CH₂, CCH₂OSi), 48.1 (CH₃, CHOC(CH₃)OCH₃), 48.0 (CH₃, CH₂OC(CH₃)OCH₃), 25.8 (CH₃, C(CH₃)₃), 18.3 (Cq, C(CH₃)₃), 17.7 (CH₃, CHOC(CH₃)OCH₃), 17.5 (CH₃, CH₂OC(CH₃)OCH₃), -5.2 (CH₃, Si(CH₃)₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3390$ (w_{br}), 2993 (w), 2952 (m), 2929 (m), 2857 (m), 1462 (m), 1375 (m), 1253 (m), 1215 (w), 1141 (s), 1119 (s), 1076 (s), 1030 (s), 939 (m), 878 (m), 833 (s), 778 (s), 677 (m), 560 (m) cm⁻¹.

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 220 (2.69), 329 (1.52).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₁₈H₃₄NaO₆Si [M+Na]⁺: 397.20169, gef.: 397.20192 (0.58 ppm).

Synthese von (*S*)-Mosher-Ester (*S*)-**163**



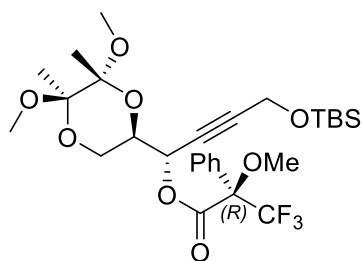
Das Alkin **159** (19 mg, 0.050 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit trockenem Pyridin (12.5 μ L, 0.095 mmol, 1.9 Äq.) in trockenem DCM (2.5 mL) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Nach Zugabe von (*R*)-MTPA-Cl (18 μ L, 0.155 mmol, 3.1 Äq.) wurde für 16.5 h bei 21 °C gerührt und mit *t*-BME (2 mL) verdünnt. Es wurde mit Wasser (1 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit *t*-BME

(2 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 8.5:1.5) wurde der (*S*)-Mosher-Ester (*S*)-**163** (18 mg, 0.032 mmol, 64%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.66-7.65 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 7.40-7.39 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 5.83 (dt, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H, $\text{CHCCCH}_2\text{OSi}$), 4.31 (d, J = 1.8 Hz, 2H, $\text{CHCCCH}_2\text{OSi}$), 4.17 (dt, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H, $\text{C(OMTPA)CHCH}_2\text{O}$), 3.88 (t, J = 11.2 Hz, 1H, CHCH_2O), 3.68 (dd, J = 11.3, 3.3 Hz, 1H, CHCH_2O), 3.62 (d, J = 0.8 Hz, 3H, $\text{C(CF}_3\text{)OCH}_3$), 3.29 (s, 3H, $\text{CHOC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 3.16 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{OC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 1.30 (s, 3H, $\text{CHOC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 1.28 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{OC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 0.89 (s, 9H, $\text{C(CH}_3\text{)}_3$), 0.09 (d, J = 1.2 Hz, 6H, $\text{Si(CH}_3\text{)}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.36 (Cq, COO), 132.08 (Cq, C_{Phenyl}), 129.55 (CH, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 128.32 (CH, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 127.62 (CH, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 123.15 (q, J = 288.0 Hz, Cq, CF_3), 99.87 (Cq, $\text{CHOC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 97.87 (Cq, $\text{CH}_2\text{OC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 86.74 (Cq, $\text{CHCCCH}_2\text{OSi}$), 84.76 (q, J = 28.0 Hz, $\text{C(OCH}_3\text{)CF}_3$), 76.8 (Cq, $\text{CHCCCH}_2\text{OSi}$), 68.22 (CH, $\text{CHOC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 65.15 (CH, $\text{CHCCCH}_2\text{OSi}$), 58.38 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{OC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 55.60 (CH_3 , $\text{C(OCH}_3\text{)CF}_3$), 51.41 (CH_2 , $\text{CHCCCH}_2\text{OSi}$), 48.23 (CH_3 , $\text{CHOC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 47.73 (CH_3 , $\text{CH}_2\text{OC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 25.70 (CH_3 , $\text{C(CH}_3\text{)}_3$), 18.19 (Cq, $\text{C(CH}_3\text{)}_3$), 17.61 (CH_3 , $\text{CHOC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 17.47 (CH_3 , $\text{CH}_2\text{OC(CH}_3\text{)OCH}_3$), -5.25 (CH_3 , $\text{Si(CH}_3\text{)}_2$).

Synthese von (*R*)-Mosher-Ester (*R*)-163



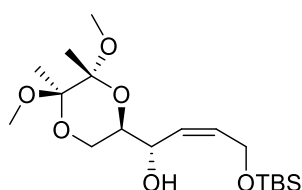
Das Alkin **159** (19 mg, 0.050 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit trockenem Pyridin (12.5 μL , 0.095 mmol, 1.9 Äq.) in trockenem DCM (2.5 mL) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Nach Zugabe von (*S*)-MTPA-Cl (18 μL , 0.155 mmol, 3.1 Äq.) wurde für 16.5 h bei 21 °C gerührt und mit *t*-BME (2 mL) verdünnt. Es wurde mit Wasser (1 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit *t*-BME

(2 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 8.5:1.5) wurde der (*R*)-Mosher-Ester (*R*)-**163** (17 mg, 0.029 mmol, 59%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.56-7.54 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 7.40-7.39 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 5.74 (dt, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H, $\text{CHCCCH}_2\text{OSi}$), 4.34 (d, J = 1.8 Hz, 2H, $\text{CHCCCH}_2\text{OSi}$), 4.13-4.08 (m, 1H, $\text{C(OMTPA)CHCH}_2\text{O}$), 3.66 (t, J = 11.1 Hz, 1H, CHCH_2O), 3.57 (d, J = 0.9 Hz, 3H, $\text{C(CF}_3\text{)OCH}_3$), 3.50 (dd, J = 11.1, 3.3 Hz, 1H, CHCH_2O), 3.25 (s, 3H, $\text{CHOC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 3.14 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{OC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 1.25 (s, 3H, $\text{CHOC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 1.24 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{OC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 0.89 (s, 9H, $\text{C(CH}_3\text{)}_3$), 0.10 (d, J = 1.2 Hz, 6H, $\text{Si(CH}_3\text{)}_2$).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.31 (Cq, COO), 132.04 (Cq, C_{Phenyl}), 129.59 (CH, CH_{Phenyl}), 128.37 (CH, CH_{Phenyl}), 127.51 (CH, CH_{Phenyl}), 123.26 (q, J = 293.3 Hz, Cq, CF₃), 99.70 (Cq, CHOC(CH₃)OCH₃), 97.89 (Cq, CH₂OC(CH₃)OCH₃), 86.62 (Cq, CHCCCH₂OSi), 84.63 (q, J = 29.0 Hz, C(OCH₃)CF₃), 76.68 (Cq, CHCCCH₂OSi), 68.13 (CH, CHOC(CH₃)OCH₃), 65.03 (CH, CHCCCH₂OSi), 59.03 (CH₂, CH₂OC(CH₃)OCH₃), 55.48 (CH₃, C(OCH₃)CF₃), 51.48 (CH₂, CHCCCH₂OSi), 48.10 (CH₃, CHOC(CH₃)OCH₃), 47.78 (CH₃, CH₂OC(CH₃)OCH₃), 25.70 (CH₃, C(CH₃)₃), 18.19 (Cq, C(CH₃)₃), 17.50 (CH₃, CHOC(CH₃)OCH₃), 17.41 (CH₃, CH₂OC(CH₃)OCH₃), -5.23 (CH₃, Si(CH₃)₂).

(S,Z)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-((2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)but-2-en-1-ol (164**)**



Das Alkin **159** (1.065 g, 2.840 mmol, 1.0 Äq) wurde in Ethylacetat (10 mL) in einem 25-mL Schlenkkolben vorgelegt. Es wurden Lindlar-Katalysator (228 mg, 21 Gew.-%), Chinolin (62.2 μ L, 0.526 mmol, 30 Gew.-% des Katalysators) und Kaliumcarbonat (260 mg, 1.881 mmol, 150 Gew.-% des Katalysators) hinzugegeben und Wasserstoffgas oberhalb der Reaktionsmischung eingeströmt. Die Reaktion wurde 5 d unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) gerührt, wobei regelmäßig über DC-MS Analytik der Fortschritt der Reaktion kontrolliert wurde. Nach vollständiger Umsetzung wurde über eine Schicht Celite filtriert und das Eluat mit 10%iger wässriger Zitronensäure gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 9:1) wurde das Alken **164** (950 mg, 2.520 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 4:1): R_f = 0.50

$[\alpha]_D^{20}$ -7.838 (c 32.8, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.73-5.72 (m, 1H, CHCHCH₂OSi), 5.56 (ddt, J = 1.7, 7.4, 11.5 Hz, 1H, CHCHCH₂OSi), 4.42 (m, 1H, CCHOH), 4.31 (dd, J = 1.7, 6.3 Hz, 1H, CCH₂OSi), 4.25-4.20 (m, 1H, CCH₂OSi), 3.80 (dd, J = 2.2, 4.7 Hz, 1H, C(OH)CHCH₂O), 3.77 (dd, J = 10.7, 10.7 Hz, 1H, CHCH₂O), 3.57 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H, CHCH₂O), 3.27 (s, 3H, CH₂OCOCH₃), 3.26 (s, 3H, CHOCOCH₃), 1.284 (s, 3H, CH₂OC(CH₃)OCH₃), 1.282 (s, 3H, CHOC(CH₃)OCH₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

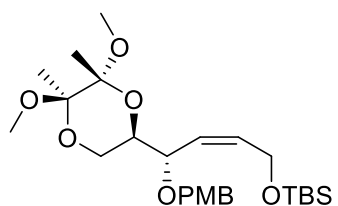
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 132.9 (CH, CHCHCH₂OSi), 129.1 (CH, CHCHCH₂OSi), 99.3 (Cq, CHOCq(CH₃)OCH₃), 98.0 (Cq, CH₂OCq(CH₃)OCH₃), 69.8 (CH, CH(OH)CH(O)CH₂(O)), 68.3 (CH, CCH(OH)), 59.9 (CH₂, CCH₂OSi), 59.8 (CH₂, CH(O)CH₂(O)), 48.0 (CH₃, CHOC(CH₃)OCH₃), 47.96 (CH₃, CH₂OC(CH₃)OCH₃), 25.9 (CH₃, C(CH₃)₃), 18.3 (Cq, C(CH₃)₃), 17.6 ((CH₃)₂, CHOC(CH₃)OCH₃, CH₂OC(CH₃)OCH₃), -5.2 (CH₃, SiCH₃), -5.3 (CH₃, SiCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3457 (w_{br}), 2952 (m), 2931 (m), 2899 (m), 2857 (m), 1464 (m), 1374 (m), 1254 (m), 1211 (w), 1121 (s), 1081 (m), 1037 (s), 955 (m), 877 (m), 835 (s), 775 (s), 727 (m), 666 (m), 569 (m), 538 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 227 (2.24), 202 (3.17).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{18}H_{36}NaO_6Si$ $[M+Na]^+$: 399.21734, gef.: 399.21740 (0.15 ppm).

***tert*-Butyl(((*S,Z*)-4-((*2R,5R,6R*)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)but-2-en-1-yl)oxy)dimethylsilan (**165**)**



Darstellung mittels *p*-Methoxybenzylchlorid:

Der Allylalkohol **164** (50 mg, 0.133 mmol, 1.0 Äq.) wurde in DMF (Peptide Grade, 10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurde eine 60%ige Suspension von NaH in Mineralöl (7 mg pur, 0.266 mmol, 2.0 Äq., 12 mg Mischung) zugegeben und 15 min bei der Temperatur gerührt. Darauf folgte die Zugabe von *p*-Methoxybenzylchlorid (42 mg, 0.266 mmol, 2.0 Äq.) in DMF (0.5 mL) und TBAI (25 mg, 0.067 mmol, 0.5 Äq.). Anschließend wurde für 4 h bei 21 °C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von Wasser (30 mL) beendet wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit *t*-BME (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat, 9:1 zu 7:3) gereinigt. Der PMB-Ether **165** wurde als gelbes Öl (46 mg, 0.0926 mmol, 70%) erhalten.

Darstellung mittels Dudleys Reagenz:

Der rohe Allylalkohol **164** (4.820 g, 0.0128 mol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem DCM (40 mL) gelöst und bei 21 °C unter Argonatmosphäre gerührt. Anschließend wurden nacheinander Dudleys Reagenz^[144] (**167**, 7.151 g, 0.0256 mol, 2.0 Äq.) und Campfersulfonsäure (298 mg, 1.280 mmol, 0.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 5 d gerührt und danach im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat, 9:1) ergab den PMB-Ether **165** als farbloses Öl (6.010 g, 12.079 mmol, 94%).

DC (Petrolether/Ethylacetat, 9:1): R_f = 0.53.

$[\alpha]_D^{23}$ -37.6 (c 30.0, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.23-7.20 (m, 2H, CH_{PMB}), 6.89-6.84 (m, 2H, CH_{PMB}), 5.86-5.80 (m, 1H, $\text{CHCHCH}_2\text{OSi}$), 5.39 (ddt, J = 1.8, 8.6, 11.3 Hz, 1H, $\text{CHCHCH}_2\text{OSi}$), 4.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-PMB}$), 4.29 (d, J = 11.7, 1H, $\text{OCH}_2\text{-PMB}$), 4.27 (dd, J = 1.7, 7.3 Hz, 1H, CCH_2OSi), 4.16 (ddd, J = 1.6, 4.6, 13.9 Hz, 1H, CCH_2OSi), 4.00-3.96, (m, 1H, CCHOH), 3.85-3.82 (m, 1H, $\text{C(OH)CHCH}_2\text{O}$), 3.80 (s, 3H, $\text{OCH}_3\text{-PMB}$), 3.69-3.54 (m, 1H, CHCH_2O), 3.58-3.55 (m, 1H, CHCH_2O), 3.24 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$), 3.20 (s, 3H, CHOCOCH_3), 1.26 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{OC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 1.22 (s, 3H, $\text{CHOC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 0.90 (s, 9H, $\text{SiC(CH}_3\text{)}_3$), 0.07 (s, 3H, SiCH_3), 0.06 (s, 3H, SiCH_3).

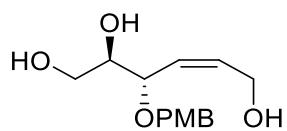
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.2 (Cq, $\text{C}_{\text{q-PMB}}\text{OCH}_3$), 135.8 (CH, $\text{CHCHCH}_2\text{OSi}$), 130.5 (Cq, $\text{C}_{\text{q-PMB}}$), 129.4 (CH, CH_{PMB}), 128.0 (CH, $\text{CHCHCH}_2\text{OSi}$), 113.9 (CH, CH_{PMB}), 99.1 (Cq, $\text{CHOCq(CH}_3\text{)OCH}_3$), 98.2 (Cq, $\text{CH}_2\text{OCq(CH}_3\text{)OCH}_3$), 74.0 (CH, CCH(OPMB)), 69.9 (OCH_2Cq), 69.5 (CH, $\text{CH(OPMB)CH(O)CH}_2\text{(O)}$), 61.5 (CH_2 , $\text{CH(O)CH}_2\text{(O)}$), 60.2 (CH_2 , CCH_2OSi), 55.4 (CH_3 , $\text{OCH}_3\text{-PMB}$), 48.1 (CH_3 , $\text{CH}_2\text{OC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 47.9 (CH_3 , $\text{CHOC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 26.1 (CH_3 , $\text{C(CH}_3\text{)}_3$), 18.4 (Cq, $\text{C(CH}_3\text{)}_3$), 17.9 (CH_3 , $\text{CHOC(CH}_3\text{)OCH}_3$), 17.7 (CH_3 , $\text{CH}_2\text{OC(CH}_3\text{)OCH}_3$), -5.2 (CH_3 , $\text{Si(CH}_3\text{)}_2$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2992 (w), 2952 (m), 2931 (m), 2857 (m), 2835 (m), 1613 (m), 1513 (m), 1464 (m), 1373 (m), 1301 (m), 1247 (m), 1210 (w), 1171 (m), 1118 (m), 1077 (s), 1036 (2), 957 (m), 877 (m), 835 (s), 776 (s), 733 (m), 668 (m), 570.

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 274 (3.29), 227 (4.18), 201 (4.23).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NaO}_7\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 519.2745, gef.: 519.27479 (0.11 ppm).

(2R,3S,Z)-3-((4-Methoxybenzyl)oxy)hex-4-en-1,2,6-triol (**168**)



Die Verbindungen **165** oder **169** wurden in DCM (2.5 mL je 0.200 mmol **165** oder **169**) gerührt. Es wurde ein Gemisch aus TFA/ H_2O (1:1, 11 Äq. TFA) zugegeben und für 15 min bei 0 °C gerührt.

Nach Neutralisation mit ges. K_2CO_3 -Lösung wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung ergab Triol **168** als schwach gelbes Öl in 30-60% Ausbeute.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 1:9): R_f = 0.15.

$[\alpha]_D^{23}$ -19.0 (c 6.0, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.23-7.21 (m, 2H, CH_{PMB}), 6.89-6.87 (m, 2H, CH_{PMB}), 6.07 (ddd, J = 11.4, 6.7, 6.7 Hz, 1H, CHCHCH_2OH), 5.61 (dd, J = 10.2, 10.2 Hz, 1H, CHCHCH_2OH), 4.55 (d, J = 11.3 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-PMB}$), 4.30 (d, J = 11.3 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-PMB}$), 4.30-4.27 (m, 1H, CHOPMB), 4.10 (ddd, J = 30.8, 12.8, 6.8 Hz, 2H, CHCHCH_2OH), 3.80 (s, OCH_3), 3.75-3.67 (m, 3H, $\text{CH(OH)CH}_2\text{OH}$).

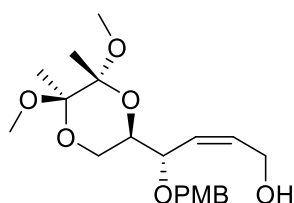
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.4 (Cq, C_q-PMBOCH₃), 133.9 (CH, CHCHCH₂OH), 131.2 (CH, CHCHCH₂O), 129.7 (Cq, C_q-PMB), 129.5 (CH, CH_{PMB}), 113.9 (CH, CH_{PMB}), 74.9 (CH, CHOPMB), 72.6 (CH, CH(OH)CH₂OH), 70.3 (CH₂, OCH₂C_q), 63.5 (CH₂, CH(OH)CH₂OH), 58.1 (CH₂, CHCHCH₂OH), 55.3 (CH₃, OCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3383 (m_{br}), 3016 (m), 2912 (m), 2904 (m), 2862 (m), 2838 (m), 1613 (w), 1586 (w), 1512 (m), 1461 (m), 1381 (m), 1354 (w), 1294 (m), 1243 (s), 1205 (m), 1175 (m), 1090 (s), 1055 (m), 1029 (s), 1007 (s), 955 (m), 929 (m), 890 (m), 814 (s), 755 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 274 (3.08), 226 (3.97), 203 (3.89).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₁₄H₂₀NaO₅ [M+Na]⁺: 291.12029, gef.: 291.12051 (0.76 ppm).

(S,Z)-4-((2R,5R,6R)-5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)but-2-en-1-ol (165-II)



Das Diacetal **165** (370 mg, 0.745 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (2.5 mL) vorgelegt, und es wurde *p*TsOH (283 mg, 1.490 mmol, 2 Äq.) zugegeben. Es wurde für 30 min bei 21 °C gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Triethylamin (0.207 mL, 1.490 mmol, 2.0 Äq.) beendet. Nach Einengen der Reaktionsmischung im Vakuum erfolgte

eine säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 1:1) und der primäre Alkohol **165-II** (271 mg, 0.708 mmol, 95%) wurde als farbloses Öl erhalten und direkt in den darauf folgenden Silylierungen eingesetzt.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 1:1): R_f = 0.56

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.20-7.16 (m, 2H, CH_{PMB}), 6.89-6.84 (m, 2H, CH_{PMB}), 6.12 (ddd, J = 11.1, 7.1, 0.9 Hz, 1H, CHCHCH₂OH), 5.52 (ddd, J = 12.2, 8.9, 1.1 Hz, 1H, CHCHCH₂OH), 4.54 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OCH₂-PMB), 4.26 (d, J = 11.6 Hz, 1H, OCH₂-PMB), 4.16-4.09 (m, 1H, CHCHCH₂OH), 3.98 (dd, J = 12.7, 6.8 Hz, 2H, CHOCH₂), 3.81 (s, OCH₃-PMB), 3.80-3.74 (m, 2H, CH(O)CH₂O), 3.56 (d, J = 11.6 Hz, 1H, CH(O)CH₂O), 3.23 (s, 3H, CH₂OCOCH₃), 3.18 (s, 3H, CHOCOCH₃), 1.26 (s, 3H, CH₂OC(CH₃)OCH₃), 1.22 (s, 3H, CHOCO(CH₃)OCH₃).

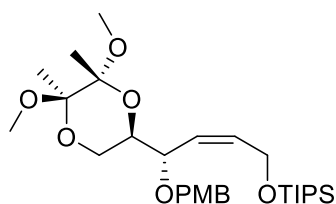
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.4 (Cq, C_q-PMBOCH₃), 134.0 (CH, CHCHCH₂OH), 132.2 (CH, CHCHCH₂OH), 129.9 (Cq, C_q-PMB), 129.3 (CH, CH_{PMB}), 113.8 (CH, CH_{PMB}), 99.4 (Cq, CHOC_q(CH₃)OCH₃), 97.9 (Cq, CH₂OC_q(CH₃)OCH₃), 73.7 (CH, CHOCH₂C_q), 69.9 (CH₂, OCH₂-PMB), 68.1 (CH, CH(O)CH₂O), 61.8 (CH₂, CH(O)CH₂O), 58.1 (CH₂, CHCHCH₂OH), 55.3 (CH₃, OCH₃), 47.9 (CH₃, CHOC(CH₃)OCH₃ CH₂OC(CH₃)OCH₃), 17.5 (CH₃, CHOC(CH₃)OCH₃), 17.4 (CH₃, CH₂OC(CH₃)OCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3389 (m_{br}), 2996 (w), 2937 (m), 2873 (m), 2836 (m), 1612 (m), 1512 (s), 1462 (m), 1375 (m), 1301 (m), 1244 (s), 1173 (m), 1115 (m), 1031 (s), 877 (m), 815 (s), 565 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 274 (3.47), 226 (4.31), 201 (4.22).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₂₀H₃₀NaO₇ [M+Na]⁺: 405.18837, gef.: 405.18858 (0.52 ppm).

(((S,Z)-4-((2R,5R,6R)-5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)but-2-en-1-yl)oxy)triisopropylsilan (169)



Allylalkohol **165-II** (231 mg, 0.604 mmol, 1.0 Äq.) wurde in DCM (8 mL) gelöst und unter Argonatmosphäre auf 0 °C gekühlt, bevor TIPS-Cl (0.192 mL, 0.906 mmol, 1.5 Äq.) gefolgt von Imidazol (62 mg, 0.906 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben wurden. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf 21 °C erwärmt und 12 h gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) beendet und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Nach Trocknen (MgSO₄) und Einengen im Vakuum wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 19:1) der Silylether **169** (235 mg, 0.436 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 19:1): R_f = 0.26.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.24-7.17 (m, 2H, CH_{PMB}), 6.90-6.79 (m, 2H, CH_{PMB}), 5.87 (dddd, J = 11.4, 7.0, 4.5, 1.0 Hz, 1H, CHCHCH₂OSi), 5.39 (ddt, J = 11.4, 8.6, 1.8 Hz, 1H, CHCHCH₂OSi), 4.54 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OCH₂-PMB), 4.35 (ddd, J = 13.9, 7.0, 1.8 Hz, 1H, CH₂Si), 4.30 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OCH₂-PMB), 4.23 (ddd, J = 13.9, 4.5, 1.8 Hz, 1H, CH₂Si), 3.98 (ddd, J = 7.3, 7.0, 1.0 Hz, 1H, CHOPMB), 3.84 (ddd, J = 10.6, 7.2, 3.4 Hz, 1H, CH(OPMB)CHCH₂O), 3.80 (s, 3H, OCH₃-PMB), 3.66 (dd, J = 11.3, 3.4 Hz, 1H, CHCH₂O), 3.59 (dd, J = 11.0, 11.0 Hz, 1H, CHCH₂O), 3.24 (s, 3H, CH₂OCOCH₃), 3.21 (s, 3H, CHOCOCH₃), 1.26 (s, 3H, CH₂OC(CH₃)OCH₃), 1.21 (s, 3H, CHOCO(CH₃)OCH₃), 1.12-1.04 (m, 24H, TIPS).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.1 (C_q, C_q-PMB), 135.9 (CH, CHCHCH₂OSi), 130.4 (C_q, C_q-PMB), 129.2 (CH, CH_{PMB}), 127.5 (CH, CHCHCH₂OSi), 113.7 (CH, CH_{PMB}), 99.0 (C_q, CHOC_q(CH₃)OCH₃), 98.0 (C_q, CH₂OC_q(CH₃)OCH₃), 74.0 (CH, CCH(OPMB)), 69.7 (CH₂, OCH₂-PMB), 69.4 (CH, CH(OPMB)CH(O)CH₂(O)), 61.3 (CH₂, CH(O)CH₂(O)), 60.2 (CH₂, CCH₂OSi), 55.2 (CH₃, OCH₃-PMB), 47.9 (CH₃, CH₂OC(CH₃)OCH₃), 47.7 (CH₃, CHOC(CH₃)OCH₃), 18.0 (CH₃, SiCH(CH₃)₂), 17.9 (CH₃, CHOC(CH₃)OCH₃), 17.7 (CH₃) CH₂OC(CH₃)OCH₃), 12.0 (CH, SiCH(CH₃)₂).

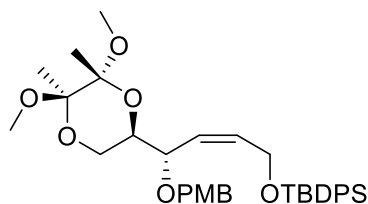
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2943 (m), 2866 (m), 1613 (m), 1513 (m), 1463 (m), 1373 (m), 1302 (w), 1248 (m), 1210 (m), 1170 (m), 1117 (m), 1090 (m), 1063 (m), 1036 (s), 958 (m), 879 (m), 819 (m), 735 (w), 680 (m), 658 (m), 568 (m), 532 (w).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 274 (3.22), 227 (4.05), 202 (4.10).

MS (ESI): m/z (%) = 561.32181 $[M+Na]^+$.

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{29}H_{50}NaO_7Si$ $[M+Na]^+$: 561.32180, gef.: 561.32181 (0.02 ppm).

***tert*-Butyl(((*S,Z*)-4-((*2R,5R,6R*)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-(4-methoxybenzyl)oxy)but-2-en-1-yl)oxy)diphenylsilan (**170**)**



Allylalkohol **165-II** (240 mg, 0.628 mmol, 1.0 Äq.) wurde in DCM (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt, bevor Imidazol (52 mg, 0.766 mmol, 1.22 Äq.) hinzugegeben wurde. Danach erfolgte die langsame Zugabe von TBDPS-Cl (0.18 mL, 0.690 mmol, 1.10 Äq.), und es wurde für 3.5 h gerührt. Die Reaktion wurde

mit ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL) beendet und die wässrige Phase mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl Lösung (10 mL) gewaschen. Nach Trocknen ($MgSO_4$) und Einengen im Vakuum wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 19:1) der TBDPS-Ether **170** (370 mg, 0.597 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 19:1): R_f = 0.16.

$[\alpha]_D^{23}$ -30.2 (c 18.0, MeOH).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.69-7.66 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.42-7.35 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 7.13-7.10 (m, 2H, CH_{PMB}), 6.80-6.78 (m, 2H, CH_{PMB}), 5.95-5.89 (m, 1H, $CHCHCH_2OSi$), 5.38 (ddt, J = 1.8, 8.6, 11.3 Hz, 1H, $CHCHCH_2OSi$), 4.41 (d, J = 11.6 Hz, 1H, OCH_2-PMB), 4.34 (ddd, J = 1.8, 7.2, 13.8 Hz, 1H, CCH_2OSi), 4.22 (ddd, J = 1.8, 4.6, 13.8 Hz, 1H, CCH_2OSi), 4.15 (d, J = 11.6, 1H, OCH_2-PMB), 3.84 (ddd, $CHOPMB$), 3.81-3.74 (m, 1H, $CH(OPMB)CHCH_2O$), 3.78 (s, 3H, OCH_3-PMB), 3.58 (dd, J = 3.2, 11.3 Hz, 1H, $CH_2OC(CH_3)OCH_3$), 3.50 (dd, J = 11.0, 11.0 Hz, 1H, $CH_2OC(CH_3)OCH_3$), 3.20 (s, 3H, CH_2OCOCH_3), 3.12 (s, 3H, $CHOCOCH_3$), 1.23 (s, 3H, $CHOCCH_3$), 1.11 (s, 3H, CH_2OCCH_3), 1.05 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$).

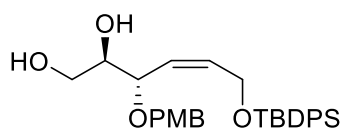
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.1 (Cq, $C_{q-PMB}OCH_3$), 135.6 (CH, CH_{TBDPS}), 135.1 (CH, $CHCHCH_2OSi$), 133.7 (Cq, $C_{q-TBDPS}$), 130.4 (Cq, C_{q-PMB}), 129.7 (CH, CH_{TBDPS}), 129.2 (CH, CH_{PMB}), 128.1 (CH, $CHCHCH_2Si$), 127.7 (CH, CH_{TBDPS}), 113.7 (CH, CH_{PMB}), 99.0 (Cq, $CHOC(CH_3)OCH_3$), 98.0 (Cq, $CH_2OC(CH_3)OCH_3$), 74.0 (CH, $CHOPMB$), 69.8 (CH_2 , OCH_2-PMB), 69.4 (CH, $CHOC(CH_3)OCH_3$), 61.3 (CH_2 , $CH_2OC(CH_3)OCH_3$), 60.9 (CH_2 , $CHCHCH_2Si$), 55.2 (CH_3 , OCH_3-PMB), 47.9 (CH_3 , $CH_2OC(CH_3)OCH_3$), 47.7 (CH_3 , $CHOC(CH_3)OCH_3$), 26.8 (CH_3 , $Si(CH_3)_3$), 19.1 (Cq, $Si(CH_3)_3$), 17.6 (CH_3 , $CH_2OC(CH_3)OCH_3$, $CHOC(CH_3)OCH_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071 (w), 2994 (w), 2932 (m), 2858 (m), 1612 (w), 1513 (m), 1464 (m), 1428 (m), 1373 (m), 1302 (w), 1247 (m), 1210 (w), 1171 (w), 1109 (s), 1075 (m), 1035 (s), 957 (m), 877 (m), 820 (m), 738 (m), 702 (s), 611 (m), 565 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 271 (3.24), 221 (4.37), 203 (4.48).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{36}H_{48}NaO_7Si$ $[M+Na]^+$: 643.30615, gef.: 643.30628 (0.20 ppm).

(2R,3S,Z)-6-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-4-en-1,2-diol (171)



Das als Butan-2,3-diacetal geschützte Diol **170** (125 mg, 0.201 mmol, 1.0 Äq.) wurde in DCM (2.5 mL) vorgelegt und mit TFA/H₂O (1:1, 0.34 mL, TFA: 0.17 mL, 2.211 mmol, 11 Äq.) versetzt. Nach 90 min bei 21 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung. (6 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x10 mL) extrahiert, getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat, 7:3 zu 1:1) ergab das Diol **171** (47 mg, 0.093 mmol, 47%) als farbloses Öl.

Zudem konnten sowohl Edukt **170** (11 mg, 0.018 mmol, 8%) als auch ein Zwischenprodukt (46 mg, 0.076 mmol, 38%) erhalten werden. Die Reaktion wurde nach 90 min abgebrochen, da bei längerer Reaktionszeit auch die Entstehung von Triol **168** beobachtet wurde.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 6:4): R_f = 0.18.

$[\alpha]_D^{23}$ –23.2 (c 6.0, MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68-7.65 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.46-7.36 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 7.17-7.13 (m, 2H, CH_{PMB}), 6.84-6.80 (m, 2H, CH_{PMB}), 5.99 (dddd, J = 11.4, 6.7, 5.8, 0.9 Hz, 1H, $CHCHCH_2OSi$), 5.49 (ddt, J = 11.2, 9.5, 1.5 Hz, 1H, $CHCHCH_2OSi$), 4.46 (d, J = 11.4 Hz, 1H, OCH_2-PMB), 4.24 (ddd, J = 13.2, 6.7, 1.5 Hz, 1H, $CHCHCH_2OSi$), 4.17 (ddd, J = 13.2, 5.7, 1.5 Hz, 1H, $CHCHCH_2OSi$), 4.16 (d, J = 11.4 Hz, 1H, OCH_2-PMB), 4.16-4.13 (m, 1H, $CH(OCH_2)CH(OH)CH_2(OH)$), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (dd, J = 11.4, 5.3 Hz, 1H, $CH(OH)CH_2(OH)$), 3.62 (dd, J = 11.4, 4.2 Hz, 1H, $CH(OH)CH_2(OH)$), 3.57 (dt, J = 5.3, 4.2 Hz, 1H, $CH(OH)CH_2(OH)$), 1.05 (s, 9H, $SiCq(CH_3)_3$).

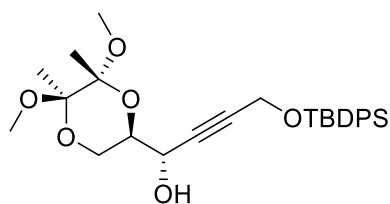
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.3 (Cq, $C_{q-PMB}OCH_3$), 135.6 (CH, CH_{TBDPS}), 135.1 (CH, $CHCHCH_2OSi$), 133.3 (Cq, $C_{q-TBDPS}$), 129.8 (CH, CH_{TBDPS}), 129.8 (Cq, C_{q-PMB}), 129.5 (CH, CH_{PMB}), 128.6 (CH, $CHCHCH_2Si$), 127.8 (CH, CH_{TBDPS}), 113.9 (CH, CH_{PMB}), 75.8 (CH, $CHOPMB$), 72.9 (CH, $CHOH$), 70.3 (CH₂, OCH_2-PMB), 63.3 (CH, CH_2OH), 60.1 (CH₂, $CHCHCH_2Si$), 55.3 (CH₃, OCH_3-PMB), 26.8 (CH₃, $SiC(CH_3)_3$), 19.1 (Cq, $SiC(CH_3)_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3410 (w), 3071 (w), 3013 (w), 2930 (m), 2857 (m), 1612 (m), 1587 (w), 1513 (m), 1464 (m), 1427 (w), 1390 (w), 1301 (m), 1247 (m), 1175 (m), 1108 (m), 1062 (m), 1035 (m), 821 (m), 737 (m), 701 (s), 611 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 271 (3.20), 266 (3.16), 221 (4.33), 206 (4.37).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{30}H_{38}NaO_5Si$ $[M+Na]^+$: 529.23807, gef.: 529.23813 (3.21 ppm).

(S)-4-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-1-((2R,5R,6R)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)but-2-yn-1-ol (173)



Das TBDPS-Alkin **172** (2.886 g, 9.800 mmol, 2.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre in trockenem THF (20 mL) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Unter Rühren wurde *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 6.13 mL, 9.800 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft. Nach 30 min wurde $TiCl(OiPr)_3$ (1.25 M in THF, 7.84 mL, 9.800 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Der Reaktionsmischung wurde THF (10 mL) zugeführt, auf -60°C erwärmt und für 90 min gerührt. Anschließend wurde wieder auf -78°C abgekühlt und der Aldehyd **158** (1.0 g, 4.900 mmol, 1.0 Äq) in etwas trockenem THF (3 mL) zugegeben. Die Reaktion wurde nach 4 h durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (40 mL) beendet und über Nacht auf 21°C aufgetaut. Nach Zugabe von Wasser (30 mL) und *t*-BME (40 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit *t*-BME (3 x 40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 8:2) wurde der Propargylalkohol **173** (1.430 g, 2.870 mmol, 59%, *de* 74%) als zähflüssiges farbloses Öl erhalten.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 4:1): R_f = 0.29.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.70-7.67 (m, 4H, (CH_{TBDPS})), 7.45-7.37 (m, 6H, (CH_{TBDPS})), 4.41-4.39 (m, 1H, CCH(OH)), 4.34 (d, J = 1.7 Hz, 2H, CH_2OSi), 3.91 (ddd, J = 11.1, 4.8, 3.1 Hz, CHOC), 3.82 (dd, J = 11.1, 11.1 Hz, 1H, CH_2OC), 3.62 (dd, J = 11.1, 3.1, 1H, CH_2OC), 3.27 (s, 3H, $CH_2OC(CH_3)OCH_3$), 3.24 (s, 3H, CHOC(CH_3) OCH_3), 1.29 (s, 3H, $CH_2OC(CH_3)OCH_3$), 1.28 (s, 3H, CHOC(CH_3) OCH_3), 1.04 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$).

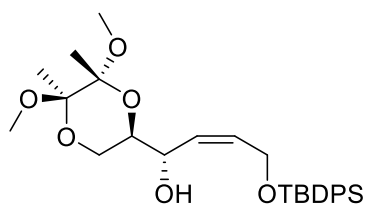
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 135.6 (CH, CH_{TBDPS}), 133.0 (Cq, $C_{q-TBDPS}$), 129.8 (CH, CH_{TBDPS}), 127.7 (CH, CH_{TBDPS}), 99.5 (Cq, CHOCq(OCH_3) CH_3), 97.9 (Cq, $CH_2OCq(OCH_3)CH_3$), 84.7 (Cq, $CqCqCH_2OSi$), 81.8 (Cq, $CqCqCH_2Si$), 69.4 (CH, CHOCq(OCH_3) CH_3), 62.6 (CH, C(OH) $CqCqCH_2OSi$), 59.1 (CH_2 , $CH_2OC(OCH_3)CH_3$), 52.6 (CH_2 , CH_2OSi), 48.1 (CH_3 , $CH_2OC(OCH_3)CH_3$), 48.0 (CH_3 , CHOC(OCH_3) CH_3), 26.7 (CH_3 , C(CH_3) $_3$), 19.1 ((Cq, C(CH_3) $_3$), 17.7 (CH_3 , $CH_2OC(OCH_3)CH_3$), 17.5 (CH_3 , CHOC(OCH_3) CH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3448 (w), 3071 (w), 2993 (w), 2932 (w), 2859 (w), 1468 (w), 1428 (w), 1374 (w), 1263 (w), 1210 (w), 1112 (m), 1079 (m), 1035 (m), 953 (w), 879 (w), 846 (w), 823 (w), 794 (w), 703 (m), 614 (w).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 297 (2.50), 270 (2.87), 265 (2.96), 202 (4.43).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{28}H_{38}NaO_6Si$ $[M+Na]^+$: 521.23299, gef.: 521.23296 (0.06 ppm).

(*S,Z*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-1-((2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)but-2-en-1-ol (174**)**



Das Alkin **173** (2.400 g, 4.810 mmol, 1.0 Äq) wurde in Ethylacetat (10 mL) in einem 25-mL Schlenkkolben vorgelegt. Es wurden Lindlar-Katalysator (360 mg, 15 Gew.-%), Chinolin (98.8 μ L, 0.30 mmol, 30 Gew.-% des Katalysators) und Kaliumcarbonat (540 mg, 1.100 mmol, 150 Gew.-% des

Katalysators) hinzugegeben und Wasserstoffgas oberhalb der Reaktionsmischung eingeleitet. Die Reaktion wurde 7 d und 17 h unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt, wobei regelmäßig über DC-MS Analytik der Fortschritt der Reaktion kontrolliert wurde. Nach vollständiger Umsetzung wurde über eine Schicht Celite filtriert und das Eluat mit 10%iger wässriger Zitronensäure gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 4:1 zu 2:1) wurde das Alken **174** (2.150 g, 4.300 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 8:2): R_f = 0.30.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.68-7.64 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.43-7.36 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 5.81-5.75 (m, 1H, $CH=CHCH_2OSi$), 5.49 (ddd, J = 11.3, 7.8, 1.7 Hz, $CH=CHCH_2OSi$), 4.32 (ddd, J = 13.6, 6.7, 1.7 Hz, $CH(OH)CH=CH$), 4.25-4.20 (m, 2H, CH_2OSi), 3.71-3.70 (m, 2H, $CHOC(OCH_3)CH_3$, $CH_2OC(OCH_3)CH_3$), 3.50-3.47 (m, 1H, $CH_2OC(OCH_3)CH_3$), 3.23 (s, 3H, $CH_2OC(OCH_3)CH_3$), 3.16 (s, 3H, $CHOC(OCH_3)CH_3$), 1.25 (s, 3H, $CH_2OC(OCH_3)CH_3$), 1.22 (s, 3H, $CHOC(OCH_3)CH_3$), 1.04 ($SiC(CH_3)_3$).

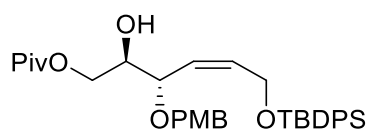
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 135.6 (CH, $SiC_q(C)_2$), 133.4 (Cq, $C_{q-TBDPS}$), 132.8 (CH, $CH=CHCH_2OSi$), 129.7 (CH, CH_{TBDPS}), 128.9 (CH, $CH=CHCH_2OSi$), 127.7 (CH, CH_{TBDPS}), 99.2 (Cq, $CHOC_q(OCH_3)CH_3$), 97.9 (Cq, $CH_2OC_q(OCH_3)CH_3$), 69.8 (CH, $CHOC_q(OCH_3)CH_3$), 68.2 (CH, $CHCHCH(OH)$), 60.6 (CH_2 , CH_2OSi), 59.5 (CH_2 , $CH_2OC_q(OCH_3)CH_3$), 47.9 (CH_3 , $CH_2OC_q(OCH_3)CH_3$), 47.8 (CH_3 , $CHOC_q(OCH_3)CH_3$), 26.8 (CH_3 , $SiC_q(CH_3)_3$), 19.1 (Cq, $SiC_q(CH_3)_3$), 17.7 (CH_3 , $CH_2OC_q(OCH_3)CH_3$), 17.5 (CH_3 , $CHOC_q(OCH_3)CH_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3461 (w), 3071 (w), 2993 (w), 2933 (m), 2896 (w), 2858 (m), 1470 (w), 1428 (m), 1374 (m), 1265 (w), 1211 (w), 1110 (s), 1077 (m), 1054 (m), 1037 (m), 955 (m), 877 (m), 822 (m), 740 (m), 703 (s), 612 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 264 (2.95), 259 (2.92), 218 (4.21), 202 (4.40).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{28}H_{40}NaO_6Si$ $[M+Na]^+$: 523.24864, gef.: 523.24864 (0.00 ppm).

(2R,3S,Z)-6-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-hydroxy-3-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-4-en-1-yl pivaloat (175)



Das Diol **171** (100 mg, 0.197 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem DCM (4 mL) vorgelegt und nacheinander bei 21 °C Pyridin (180 μ L, 1.973 mmol, 10.0 Äq.) und Pivaloylchlorid (28 μ L, 0.228 mmol, 1.15 Äq.) zugegeben. Anschließend wurde 17 h weiter gerührt und die Reaktionslösung im Vakuum bei 40 °C eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat, 4:1) ergab den Pivalinsäureester **175** (118 mg, 0.183 mmol, 93%) als farbloses Öl.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 4:1): R_f = 0.57.

$[\alpha]_D^{20}$ +7.78 (c 0.09, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.68-7.65 (m, 4H, CH_{TBODPS}), 7.43-7.36 (m, 6H, CH_{TBODPS}), 7.15-7.13 (m, 2H, CH_{PMB}), 6.81-6.79 (m, 2H, CH_{PMB}), 6.03 (dddd, J = 11.3, 7.2, 5.1, 0.9 Hz, 1H, $CHCHCH_2OSi$), 5.47 (ddt, J = 11.2, 9.6, 1.6 Hz, 1H, $CHCHCH_2OSi$), 4.46 (d, J = 11.3 Hz, 1H, OCH_2-PMB), 4.28 (ddd, J = 12.4, 7.3, 1.6 Hz, 1H, CH_2OSi), 4.17 (ddd, J = 13.4, 5.1, 1.6 Hz, 1H, CH_2OSi), 4.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H, OCH_2-PMB), 4.12 (d, J = 4.2 Hz, 2H, $CH_2OC(O)$), 4.02 (ddd, J = 9.4, 5.9, 0.9 Hz, 1H, $CHOCH_2C_q$), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.76-3.71 (m, 1H, $CHOH$), 2.26 (s(b), 1H, OH), 1.10 (s, 9H, $C(O)C_q(CH_3)_3$), 1.05 (s, 9H, $SiC_q(CH_3)_3$).

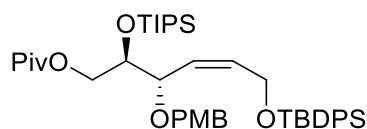
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 178.6 (C_q , $OC_q(O)$), 159.3 (C_q , $C_{q-PMB}OCH_3$), 135.9 (CH, $CHCHCH_2OSi$), 135.5 (CH, CH_{TBODPS}), 133.5 (C_q , $C_{q-TBODPS}$), 129.9 (C_q , C_{q-PMB}), 129.8 (CH, CH_{TBODPS}), 129.5 (CH, CH_{PMB}), 127.8 (CH, CH, CH_{TBODPS}), 127.5 (CH, $CHCHCH_2Si$), 113.8 (CH, CH_{PMB}), 74.1 (CH, $CHOPMB$), 71.7 (CH, $CHOH$), 70.0 (CH_2 , OCH_2-PMB), 64.8 (CH_2 , $CH_2OC(O)$), 60.2 (CH_2 , $CHCHCH_2Si$), 55.2 (CH_3 , OCH_3-PMB), 38.7 (C_q , $C(O)C(CH_3)_3$), 27.1 (CH_3 , $C(O)C(CH_3)_3$), 26.8 (CH_3 , $SiC(CH_3)_3$), 19.1 (C_q , $SiC(CH_3)_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3472 (w_{br}), 3071 (w), 2958 (m), 2932 (m), 2858 (m), 1728 (m), 1612 (m), 1513 (m), 1462 (m), 1513 (m), 1462 (m), 1427 (m), 1393 (w), 1363 (w), 1284 (m), 1159 (m), 1108 (m), 1069 (m), 1034 (m), 821 (m), 756 (m), 741 (m), 702 (s), 612 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 271 (3.30), 266 (3.28), 221 (4.36), 203 (4.51).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{35}H_{46}NaO_6Si$ $[M+Na]^+$: 613.2959559, gef.: 613.29602 (0.70 ppm).

(2*R*,3*S*,*Z*)-6-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-((triisopropylsilyl)oxy)hex-4-en-1-ylpivaloat (176**)**



Der sekundäre Alkohol **175** (300 mg, 0.508 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem DCM (10 mL) unter Argonatmosphäre vorgelegt. 2,6-Lutidin (0.36 mL, 3.047 mmol, 6.0 Äq.) und TIPS-Triflat (0.41 mL, 1.523 mmol, 3.0 Äq.) wurden nacheinander zugegeben. Nachdem für 3.5 h bei 21 °C gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von ges. $NaHCO_3$ -Lösung, um die Reaktion zu beenden. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert (3 x 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat, 9:1) wurde der Silylether **176** (350 mg, 0.468 mmol, 92%) als farbloses bis schwach rötliches Öl erhalten.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 19:1): R_f = 0.51.

$[\alpha]_D^{20}$ +9.60 (c 0.25, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.67-7.65 (m, 4H, $CH_{TB DPS}$), 7.41-7.34 (m, 6H, $CH_{TB DPS}$), 7.14-7.12 (m, 2H, CH_{PMB}), 6.78-6.77 (m, 2H, CH_{PMB}), 5.98 (dddd, J = 11.9, 7.7, 4.3, 0.6 Hz, 1H, $CHCHCH_2OSi$), 5.51 (ddt, J = 11.3, 9.6, 1.7 Hz, 1H, $CHCHCH_2OSi$), 4.41 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OCH_2-PMB), 4.33 (ddd, J = 13.4, 7.6, 1.7 Hz, 1H, CH_2OSi), 4.18 (dd, J = 11.2, 3.5 Hz, 1H, $CH_2OC(O)$), 4.15 (ddd, J = 13.4, 4.3, 1.8 Hz, 1H, CH_2OSi), 4.12 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OCH_2-PMB), 3.98-3.96 (m, 2H, $CHOSi$, $CHOCH_2C_q$), 3.83 (dd, J = 11.3, 5.2 Hz, 1H, $CHOH$), 3.76 (s, 3H, OCH_3-PMB), 1.05 (s, 9H, $SiC_q(CH_3)_3$), 1.00 (s, 9H, $C(O)C_q(CH_3)_3$), 0.99-0.98 (m, 21H, $(SiCH(CH_3)_2)_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 178.1 (C_q , $OC_q(O)$), 159.0 (C_q , $C_q-PMB OCH_3$), 135.5 (CH, $CH_{TB DPS}$), 135.4 (CH, $CHCHCH_2OSi$), 133.6 (C_q , $C_q-TB DPS$), 130.4 (C_q , C_q-PMB), 129.7 (CH, $CH_{TB DPS}$), 129.4 (CH, $CH_{TB DPS}$), 127.7 (CH, $CH_{TB DPS}$), 127.3 (CH, $CHCHCH_2Si$), 113.6 (CH, CH_{PMB}), 74.1 (CH, $CHOPMB$), 72.6 (CH, $CHOSi$), 69.7 (CH_2 , OCH_2-PMB), 65.0 (CH_2 , $CH_2OC(O)$), 60.4 (CH_2 , $CHCHCH_2Si$), 55.2 (CH_3 , OCH_3-PMB), 38.6 (C_q , $C(O)C(CH_3)_3$), 27.0 (CH_3 , $C(O)C(CH_3)_3$), 26.8 (CH_3 , $SiC(CH_3)_3$), 19.1 (C_q , $SiC(CH_3)_3$), 19.0 (CH_3 , $(CH(CH_3)_2)_3$), 12.6 (CH, $(CH(CH_3)_2)_3$).

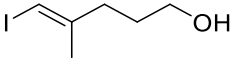
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071 (w), 2930 (m), 2864 (m), 1732 (m), 1612 (w), 1513 (m), 1463 (m), 1428 (w), 1391 (w), 1364 (w), 1282 (w), 1248 (m), 1143 (m), 1109 (m), 1071 (m), 1041 (m), 998 (m), 918 (m), 883 (m), 822 (m), 766 (w), 739 (m), 102 (s), 683 (m), 613 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 271 (3.26), 221 (4.33), 202 (4.55).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{44}H_{66}NaO_6Si_2$ $[M+Na]^+$: 769.42901, gef.: 769.42947 (3.21 ppm).

3. Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.1.2

(*E*)-5-Iodo-4-methylpent-4-en-1-ol ((*E*)-**177**)^[149]

 Bis(cyclopentadienyl)zirkonium(IV)dichlorid (348 mg, 1.189 mmol, 0.2 Äq.) wurde in trockenem Dichlorethan (DCE, 10 mL) gelöst und unter Argonatmosphäre auf 0 °C gekühlt (DCM Kühlbad!). Anschließend wurde zügig Trimethylaluminium (2 M in Hexan, 7.45 mL, 14.860 mmol, 2.5 Äq.) bei 0 °C zugetropft (Vorsicht!). Nach 5 min wurde eine Lösung von 5-Pentyn-1-ol (**148**, 0.55 ml, 5.945 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DCE (1 mL) langsam zugetropft und langsam aufgetaut. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei 20 °C gerührt. Daraufhin wurde die Lösung für 3 d bei 50 °C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf –40 °C wurde eine Lösung aus Iod (3 g, 11.888 mmol, 2.0 Äq.) in trockenem THF (4 mL) zugegeben und 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser gegossen, mit DCM (100 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/*t*-BME, 2:1) ergab das (*E*)-Iodalken (*E*)-**177** (1.255 g, 5.552 mmol, 93%) als orangefarbenes Öl.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 8:2): $R_f = 0.60$.

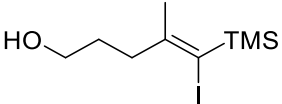
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.93 (sext, J = 1.2 Hz, 1H, CHI), 3.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂OH), 2.31 (dt, J = 7.4, 1.2 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂OH), 1.85 (d, J = 1.2 Hz, 3H, CH₃), 1.70 (ddt, J = 11.5, 6.4, 5.1 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂OH), 1.56 (br s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.4 (Cq, C(CH₃)CHI), 74.9 (CH, C(CH₃)CHI), 62.0 (CH₂, CH₂OH), 35.7 (CH₂, CH₂CH₂CH₂OH), 30.5 (CH₂, CH₂CH₂OH), 23.8 (CH₃, C(CH₃)CHI).

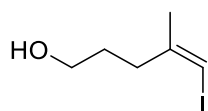
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3328 (m_{br}), 3056 (w), 2939 (m), 2874 (w), 1617 (w), 1443 (w), 1376 (w), 1266 (m), 1142 (m), 1058 (s), 918 (w), 828 (w), 768 (m), 664 (m), 550 (w).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 302 (1.73), 247 (2.66), 214 (3.95).

(*Z*)-5-Iodo-4-methylpent-4-en-1-ol ((*Z*)-**177**)^[153]

 Zu einer Suspension aus Cp₂ZrCl₂ (2.021 g, 6.909 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DCM (50 mL) wurde Trimethylaluminium (2 M in Hexan, 10.63 mL, 21.269 mmol, 3.0 Äq., Vorsicht!) zugegeben. TMS-Alkin **178** (1.080 g, 6.909 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DCM (15 mL) wurde bei 21 °C langsam zugetropft und die Reaktionsmischung für 7 d gerührt.

Anschließend wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und eine Lösung aus Iod (2.070 g, 8.153 mmol, 1.18 Äq.) in trockenem THF (20 mL) langsam zugetropft. Nach 30 min wurde eine ges. K_2CO_3 -Lösung in der Kälte zugegeben und über eine Schicht Celite filtriert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der rohe Vinylsilylether **180** wurde ohne weitere Reinigung in der Desilylierung eingesetzt.



Eine 30%ige Lösung NaOMe in MeOH (5.22 ml, 28.183 mmol, 4.1 Äq.) wurde zum Vinylsilylether **180** (2.050 g, 6.874 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Methanol (100 mL) gegeben. Es wurde für 14 h bei $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor H_2O (50 mL) dem Gemisch zugefügt wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat, 4:1) ergab (Z)-**177** (1.187 g, 5.251 mmol, 76%) als orangefarbenes Öl.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 4:1): $R_f = 0.30$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.87$ (q, $J = 1.3$ Hz, 1H, CHI), 3.67 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.33 - 2.29 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$), 1.75 - 1.68 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.1$ (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$), 74.6 (CH, CHI), 62.2 ($\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{OH}$), 35.0 ($\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 29.8 ($\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 23.2 ($\text{CH}_3, \text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$).

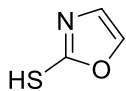
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3329$ (s_{br}), 3056 (w), 2941 (m), 2867 (m), 1707 (w), 1616 (w), 1438 (m), 1371 (w), 1265 (m), 1177 (m), 1132 (m), 1059 (s), 1044 (s), 1016 (m), 998 (m), 908 (w), 760 (s), 732 (m), 673 (s), 656 (m), 585 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 245 (2.37), 216 (3.88).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{INaO}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 248.97468, gef.: 248.97479 (0.44 ppm).

4. Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.1.3

Oxazol-2-thiol (**182**)^[125,126]



Eine Suspension von KSCN (**181**, 1.1 g, 11.1 mmol, 3.0 Äq.) in MeCN (20 mL) wurde mit konzentrierter Salzsäure (0.5 mL) versetzt, für 30 min bei 21 °C gerührt und der entstandene Niederschlag über eine Schicht Celite abfiltriert. Zum Filtrat wurde 2,2-Diethoxyethan-1-ol (**150**, 0.5 g, 3.7 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h auf 95 °C unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in DCM (150 mL) aufgenommen und mit der 2-3-fachen Menge Kieselgel (in Bezug auf Rückstand) versetzt (3 g). Die Suspension wurde im Vakuum zu einem Pulver getrocknet. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat, 2:3) ergab das Thiooxazol **182** (314 mg, 3.108 mmol, 84%) als gelben, kristallinen Feststoff.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 2:3): $R_f = 0.31$.

Schmelzpunkt: 108 °C

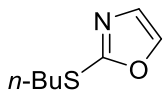
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.2$ (s_{br}, 1H), 7.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, CHN), 6.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, CHO).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 137.3$, 115.9.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3117$ (m), 3038 (m), 2923 (m), 2836 (m), 2720 (m), 1697 (w), 1587 (m), 1478 (s), 1367 (m), 1258 (m), 1167 (s), 1137 (m), 1084 (m), 1023 (m), 923 (m), 906 (m), 742 (s), 671 (s).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 267 (4.22), 202 (3.77).

2-(Butylsulfanyl)oxazol (**183**)^[116]



Thiooxazol **182** (3.650 g, 36.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (50 mL) bei -60 °C unter Argonatmosphäre zu einer Suspension von 60% NaH in Mineralöl (2.160 g der Suspension, 54.0 mmol, 1.5 Äq.) in trockenem THF (200 mL) gegeben. Es wurde 30 min gerührt, bevor *n*-Butyliodid (12.3 mL, 108.0 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben wurde. Die Reaktionslösung wurde über 3 h auf 21 °C erwärmt und 1 h weiter gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von halb ges. NH₄Cl Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 19:1) gereinigt. Das *n*-Butylsulfanyloxazol **183** (5.493 g, 34.9 mmol, 97%) wurde als gelbes Öl erhalten.

DC (Pentan/Diethylether, 19:1): $R_f = 0.31$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, J = 0.9 Hz, 1H, OCH), 7.10 (d, J = 0.8 Hz, 1H, NCH), 3.17 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂S), 1.73 (quint, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₂S), 1.47 (sext, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂S), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 160.9 (Cq, NC(SBu)O), 139.8 (CH, NCHCHO), 128.2 (CH, OCHCHN), 32.3 (CH₂, CH₂S), 31.5 (CH₂, CH₂CH₂S), 21.8 (CH₂, CH₂CH₂CH₂S), 13.5 (CH₃, CH₃).

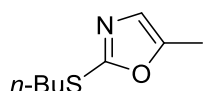
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3129 (w), 2959 (m), 2929 (m), 2871 (m), 1684 (w), 1534 (w), 1487 (s), 1380 (w), 1318 (m), 1277 (w), 1231 (w), 1159 (s), 1132 (m), 1096 (m), 1056 (m), 910 (m), 847 (w), 735 (s), 689 (s).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 243 (3.69), 226 (3.71).

MS (EI): m/z (%) = 157.0568 (30) [M⁺], 100.9957 (100).

HREIMS: ber. für C₇H₂₂NOS [M]⁺: 157.0561, gef.: 157.0568 (4.52 ppm).

2-(Butylsulfanyl)-5-methyloxazol (**184**)^[203]



In einem 25 mL Schlenkkolben wurde Kupfer(I)-cyanid (20 mg, 0.223 mmol, 0.2 Äq., **Vorsicht** sehr giftiges feines Pulver!) für 1 h im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurde es mit trockenem THF (5 mL) versetzt und auf –78 °C gekühlt. In einem weiteren 25 mL Schlenkkolben wurde *n*-Butylsulfanyloxazol **183** (170 mg, 1.081 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (5 mL) auf –78 °C (DCM Kühlbad) gekühlt und langsam mit *t*-BuLi (1.9 M, 1.189 mmol, 0.63 mL, **Vorsicht!**) versetzt. Nach 30 min Rühren wurde das deprotonierte Oxazol mit einer Spritze zur Kupfer(I)-cyanid Suspension überführt. Es wurde für weitere 30 min bei –78 °C gerührt und Iodmethan (0.14 mL, 2.162 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 21 °C gerührt und mit ges. NH₄Cl-Lösung gequencht. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt (bis 300 mbar, Produkt ist flüchtig!). Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 19:1) ergab das Produkt **184** (184 mg, 1.074 mmol, 99%) als gelbes Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 19:1): R_f = 0.31.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.69 (q, J = 1.3 Hz, 1H, NCH), 3.13 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂S), 2.29 (d, J = 1.3 Hz, 3H, OC(CH₃)), 1.72 (quint, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₂S), 1.46 (sext, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂S), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 158.7 (Cq, $\text{NC}(\text{SBu})\text{O}$), 150.2 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 123.9 (CH, NCH), 32.3 (CH_2 , CH_2S), 31.5 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 21.8 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 13.5 (CH_3 , CH_2CH_3), 11.0 (CH_3 , $\text{NCHC}(\text{CH}_3)\text{O}$).

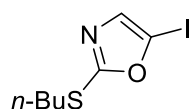
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3120 (w), 2959 (m), 2929 (m), 2872 (w), 1612 (w), 1495 (s), 1450 (m), 1380 (w), 1281 (m), 1230 (w), 1215 (w), 1151 (s), 1107 (s), 1008 (m), 953 (m), 914 (w), 816 (m), 745 (w), 690 (m), 671 (w), 616 (m), 530 (w).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 249 (3.81), 230 (3.79).

MS (EI): m/z (%) = 194.06095 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 172.07914 (8) $[\text{M}]^+$.

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{45}\text{H}_{65}\text{INaO}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 194.0610, gef.: 194.0609 (0.31 ppm).

2-(Butylsulfanyl)-5-iodoxazol (**192**)^[116]

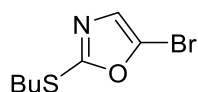


2-(*n*-Butylsulfanyl)oxazol (**183**, 3.2 g, 20.35 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (100 mL) unter Argonatmosphäre bei -78°C gerührt und *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 14 mL, 22.39 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min in der Kälte gerührt, bevor eine Lösung aus Iod (6.2 g, 24.42 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem THF (40 mL) langsam zugetropft wurde. Es wurde 1 h bei -78°C gerührt bevor die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (70 mL) beendet wurde. Nach Zugabe von ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (20 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt (Vorsicht, flüchtige Verbindung). Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 20:1) ergab 5-Iodoxazol **192** (4.362 g, 15.4 mmol, 76%) als gelbes Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 9:1): R_f = 0.60.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.09 (s, 1H, NCH), 3.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2S), 1.72 (quint, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.46 (sext, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3).

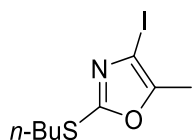
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.9 (Cq, $\text{NC}(\text{SBu})\text{O}$), 136.8 (CH, NCH), 85.5 (Cq, $\text{OC}(\text{I})\text{CHN}$), 32.4 (CH_2 , CH_2S), 31.4 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 21.7 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 13.4 (CH_3 , CH_3).

2-(Butylsulfanyl)-5-bromoxazol (185)^[116]

2-(*n*-Butylsulfanyl)oxazol (**183**, 100 mg, 0.64 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (10 mL) unter Argonatmosphäre bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.44 mL, 0.70 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min in der Kälte gerührt bevor eine Lösung aus CBr_4 (212 mg, 0.64 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (5 mL) langsam zugetropft wurde. Es wurde 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt bevor die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (70 mL) beendet wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt (Vorsicht, flüchtige Verbindung). Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 20:1) ergab 5-Bromoxazol **185** (190 mg, 0.589 mmol, 92%) als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 6.95 (s, 1H, NCH), 3.15 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2S), 1.73 (quint, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.47 (sext, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.9 (Cq, NC(SBu)O), 136.8 (CH, NCH), 85.5 (Cq, OC(Br)CHN), 32.4 (CH_2 , CH_2S), 31.4 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 21.7 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 13.4 (CH_3 , CH_3).

2-(Butylsulfanyl)-4-iod-5-methyloxazol (146)

Zu einer frisch zubereiteten Lösung aus LDA in THF (47 mL, 12.5 mmol, 0.27 M, 1.5 Äq.) wurde langsam 5-Iodoxazol **192** (2.362 g, 8.343 mmol, 1.0 Äq.; für 12 h in trockenem THF (5 mL) mit Molekularsieb (4 Å) gerührt) in trockenem THF (80 mL) unter Argonatmosphäre bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft. Es wurde für 2 h in der Kälte gerührt und eine Lösung aus Iodmethan in *t*-BME (2 M, 6.7 mL, 13.348 mmol, 1.6 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf $21\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut und ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt (Vorsicht, flüchtige Verbindung). Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 20:1) ergab trisubstituiertes Oxazol **146** (2.27 g, 7.63 mmol, 91%) als gelbes Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 20:1): R_f = 0.70.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.14 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH_2S), 2.31 (s, 3H, $\text{OC(CH}_3\text{)}\text{O}$), 1.71 (quint, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.45 (sext, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.4 (Cq, NCO), 152.0 (Cq, $\text{OC(CH}_3\text{)}\text{O}$), 80.2 (Cq, $\text{NC(I)C(CH}_3\text{)O}$), 32.3 (CH_2 , CH_2S), 31.3 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 21.7 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 13.5 (CH_3 , CH_2CH_3), 11.1 (CH_3 , $\text{NC(I)C(CH}_3\text{)O}$).

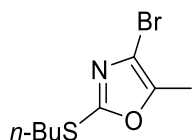
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2958 (m), 2928 (m), 2870 (w), 1604 (w), 1481 (s), 1379 (w), 1252 (m), 1149 (s), 1052 (s), 961 (m), 945 (m), 914 (w), 744 (m), 686 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 253 (3.87), 202 (4.01).

MS (EI): m/z (%) = 296.96859 (50) [M^+], 240.90672 (100).

HREIMS: ber. für $C_8H_{12}INOS$ [M^+]: 296.96843, gef.: 296.96859 (0.54 ppm).

2-(Butylsulfanyl)-4-brom-5-methyloxazol (194)



Zu einer frisch zubereiteten Lösung aus LDA in THF (3 mL, 0.795 mmol, 0.27 M, 1.5 Äq.) wurde langsam 5-Bromoxazol **185** (125 mg, 0.529 mmol, 1.0 Äq.; für 12 h in trockenem THF (5 mL) mit Molekularsieb (4 Å) gerührt) in trockenem THF (5 mL) unter Argonatmosphäre bei -78°C zugetropft. Es wurde für 2 h in der Kälte gerührt und Iodmethan (0.06 mL, 0.848 mmol, 1.6 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf 21°C aufgetaut und ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt (Vorsicht, flüchtige Verbindung). Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 20:1) ergab Oxazol **194** (120 mg, 0.482 mmol, 91%) als gelbes Öl.

DC (DCM): R_f = 0.77.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.14 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH_2S), 2.27 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 1.71 (quint, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.45 (sext, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.2 (Cq, NCO), 147.0 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 112.6 (Cq, $\text{NC}(\text{I})\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$), 32.3 (CH_2 , CH_2S), 31.3 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 21.7 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 13.5 (CH_3 , CH_2CH_3), 10.2 (CH_3 , $\text{NC}(\text{I})\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2959 (w), 2929 (w), 2872 (w), 1620 (w), 1485 (s), 1380 (w), 1256 (w), 1167 (s), 1064 (s), 965 (w), 947 (w), 915 (w), 745 (m), 691 (m).

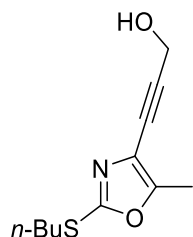
UV-Vis (MeOH): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 247 (3.68).

MS (EI): m/z (%) = 248.98331 (30) [M^+], 192.92137 (100).

HREIMS: ber. für $C_8H_{12}\text{BrNOS}$ [M^+]: 248.98230, gef.: 248.98331 (4.08 ppm).

5. Arbeitsanweisungen zu Kapitel III.1.5

3-(2-(Butylsulfanyl)-5-methyloxazol-4-yl)prop-2-yn-1-ol (**199**)



Eine Lösung aus Triethylamin (12.788 mmol, 1.77 mL, 20 Äq.) in trockenem Acetonitril (5 mL) wurde entgast. Dann wurde Kupfer(I)-iodid (0.192 mmol, 37 mg, 0.3 Äq.) zugegeben und das Gemisch erneut entgast. In einem weiteren Kolben wurden 4-Iod-5-methyloxazol **146** (0.639 mmol, 190 mg, 1.0 Äq.), Propargylalkohol (1.279 mmol, 0.07 mL, 2.0 Äq.) und Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (45 mg, 0.064 mmol, 0.1 Äq.) in trockenem Acetonitril (10 mL) ebenfalls entgast. Unter Argonatmosphäre wurde die Triethylamin-Lösung zugetropft und bei 21 °C gerührt. Nach 72 h wurde das Reaktionsgemisch über eine Schicht Celite filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 1:1) ergab Alkin **199** (128 mg, 0.571 mmol, 89%) als gelbes Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 1:1): $R_f = 0.39$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.49$ (s_{br} , 2H, CH_2OH), 3.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, SCH_2), 2.35 (s, 3H, OCCH_3), 2.18 (s_{b} , 1H, OH), 1.71 (quint, $J = 7.1$ Hz, 2H, SCH_2CH_2), 1.49 (sext, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

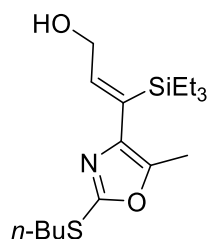
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.1$ (Cq, NC(S)O), 153.8 (Cq, $\text{OC(CH}_3\text{)}$), 120.1 (Cq, $\text{OC(CH}_3\text{)CN}$), 92.1 (Cq, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 76.1 (Cq, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 51.5 (CH_2 , CH_2OH), 32.2 (CH_2 , SCH_2), 31.2 (CH_2 , SCH_2CH_2), 21.7 (CH_2 , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 13.5 (CH_3 , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 10.9 (CH_3 , $\text{OC(CH}_3\text{)}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3337$ (w), 2959 (m), 2929 (m), 2871 (m), 2235 (w), 1730 (m), 1684 (m), 1502 (m), 1462 (w), 1436 (w), 1359 (w), 1235 (m), 1158 (s), 1104 (m), 1032 (s), 942 (m), 916 (w), 746 (m), 723 (m), 697 (m), 606 (m), 541 (s).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 229 (3.92), 203 (3.97).

MS (EI): m/z (%) = 225.08409 (55) [M^+], 178.08918 (60), 151.01037 (100).

HREIMS: ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ [M^+]: 225.08235, gef.: 225.08409 (7.73 ppm).

(Z)-3-(2-(Butylsulfanyl)-5-methyloxazol-4-yl)-3-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol (200)

Propargylalkohol **199** (800 mg, 3.551 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem DCM (15 mL) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Nach Zugabe von Triethylsilan (0.81 mL, 5.078 mmol, 1.4 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und der Ruthenium-Katalysator $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$, 10 mg, 0.02 mmol, 5 mol %) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren langsam aufgetaut. Nachdem kein Edukt mehr per DC nachweisbar war, wurde im Vakuum eingeeengt (Reaktionszeit 3 bis 4 h). Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 1:1) ergab Vinylsilylether **200** (1.090 g, 3.191 mmol, 90%) als gelbes Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 1:1): $R_f = 0.60$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.35$ (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, CHCH_2OH), 4.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, CHCH_2OH), 3.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, SCH_2), 2.25 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 1.72 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H, SCH_2CH_2), 1.61 (sb, 1H, CH_2OH), 1.44 (sext, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.95-0.90 (m, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.72-0.66 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

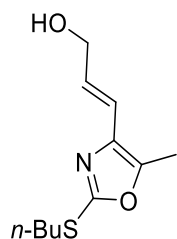
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.5$ (Cq, NCS), 146.7 (CH, CHCH_2OH), 143.5 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 140.4 (Cq, $\text{NCC}(\text{Si})\text{CH}$), 133.2 (Cq, $\text{NCC}(\text{Si})\text{CH}$), 62.2 (CH_2 , CH_2OH), 32.3 (CH_2 , SiCH_2), 31.9 (CH_2 , SiCH_2CH_2), 21.8 (CH_2 , $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 13.5 (CH_3 , $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 10.7 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 7.4 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 4.4 (CH_2 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3336$ (m), 2954 (m), 2930 (m), 2874 (m), 1501 (m), 1460 (m), 1415 (w), 1379 (w), 1307 (w), 1228 (m), 1159 (m), 1118 (w), 1083 (w), 1004 (s), 974 (m), 855 (w), 718 (s), 615 (w), 542 (w).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 256 (3.89), 202 (4.06).

MS (EI): m/z (%) = 341.18400 (5) [M^+], 312.15067 (100).

HREIMS: ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ [M^+]: 341.18448, gef.: 341.18400 (1.41 ppm).

(E)-3-(2-(Butylsulfanyl)-5-methyloxazol-4-yl)prop-2-en-1-ol (201)

Zu einer Lösung von Vinylsilylether **200** (1.090 g, 3.191 mmol, 1.0 Äq.) und trockenem THF (60 mL) wurde unter Argonatmosphäre Kupfer(I)-iodid (122 mg, 0.638 mmol, 0.2 Äq.) gegeben und das Gemisch auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde TBAF (1 M in THF, 3.51 mL, 3.510 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 18 h gerührt und langsam auf 21 °C aufgetaut. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 1:1) ergab Alken **201** (530 mg, 2.332 mmol, 73%) als farbloses Öl.

DC (Pentan/Diethylether 1:1): $R_f = 0.29$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.47 (dt, J = 15.5, 5.3 Hz, 1H, CHCHCH₂OH), 6.35 (dt, J = 15.5, 1.4 Hz, 1H, CHCHCH₂OH), 4.30 (d, J = 5.3 Hz, 2H, CH₂OH), 3.15 (t, J = 7.3 Hz, 2H, SCH₂), 2.29 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.72 (quint, J = 7.3 Hz, 2H, SCH₂CH₂), 1.45 (sext, J = 7.3 Hz, 2H, SCH₂CH₂CH₂), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H, SCH₂CH₂CH₂CH₃).

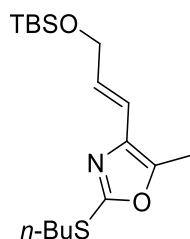
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.5 (Cq, NCS), 146.0 (Cq, OC(CH₃)), 134.0 (Cq, NCCHCH), 129.3 (CH, CHCHCH₂OH), 118.4 (CH, CHCHCH₂OH), 63.2 (CH₂, CH₂OH), 32.2 (CH₂, SCH₂), 31.5 (CH₂, SCH₂CH₂), 21.7 (CH₂, SCH₂CH₂CH₂), 13.5 (CH₃, SCH₂CH₂CH₂CH₃), 10.2 (CH₃, OC(CH₃)).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3332 (s_{br}), 2958 (m), 2929 (m), 2870 (m), 1674 (w), 1607 (w), 1505 (s), 1435 (m), 1379 (m), 1338 (m), 1307 (m), 1275 (m), 1220 (m), 1159 (s), 1101 (s), 1075 (m), 1010 (m), 962 (s), 914 (m), 876 (m), 845 (m), 818 (m), 730 (m), 697 (m), 683 (m), 650 (m), 574 (m), 550 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 248 (3.77), 218 (3.61).

MS (EI): m/z (%) = 227.09727 (60) [M⁺], 198.09600 (100).

HREIMS: ber. für C₁₁H₁₇NO₂S [M⁺]: 227.09800, gef.: 227.09727 (3.21 ppm).

(E)-4-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxyprop-1-en-1-yl)-2-(butylsulfanyl)-5-methyloxazol (202)

Allylalkohol **201** (530 mg, 2.332 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem DCM (35 mL) bei 0 °C unter Argonatmosphäre vorgelegt. Es erfolgte nacheinander die Zugabe von TBS-Chlorid (455 mg, 3.019 mmol, 1.3 Äq.), NEt₃ (0.45 mL, 3.251 mmol, 1.4 Äq.) und DMAP (14 mg, 0.117 mmol, 0.05 Äq.), bevor das Reaktionsgemisch innerhalb von 12 h langsam auf 21 °C erwärmt wurde. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung wurden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 19:1) ergab den Silylether **202** (723 mg, 2.117 mmol, 91%) als farbloses Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 9:1): *R_f* = 0.83.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.40 (dt, *J* = 15.4, 3.7 Hz, 1H, CHCHCH₂O), 6.34 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, CHCHCH₂O), 4.33 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H, CHCHCH₂O), 3.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, SCH₂), 2.20 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.72 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H, SCH₂CH₂), 1.50 (sext, *J* = 7.3 Hz, 2H SCH₂CH₂CH₂), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, SCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.93 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.10 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.2 (Cq, OCN), 145.5 (Cq, OC(CH₃)), 134.3 (Cq, NCCH), 129.8 (CH, CHCHCH₂O), 116.8 (CH, CHCHCH₂O), 63.4 (CH₂, CHCHCH₂O), 32.2 (CH₂, SCH₂), 31.6 (CH₂, SCH₂CH₂), 26.0 (CH₃, C(CH₃)₃), 21.7 (CH₂, SCH₂CH₂CH₂), 18.4 (Cq, C(CH₃)₃), 13.5 (CH₃, SCH₂CH₂CH₂CH₃), 10.2 (OC(CH₃)), -5.0 (CH₃, Si(CH₃)₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2955 (m), 2929 (m), 2856 (m), 1512 (m), 1463 (m), 1378 (w), 1341 (w), 1253 (m), 1162 (m), 1119 (m), 1083 (m), 1057 (m), 1008 (m), 958 (m), 831 (s), 775 (s), 694 (m), 673 (m).

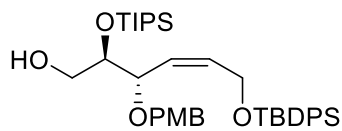
UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 247 (4.14), 209 (4.16).

MS (EI): *m/z* (%) = 341.18293 (60) [M⁺], 284.11331 (100).

HREIMS ber. für C₁₇H₃₁NO₂SSi [M⁺]: 341.18448, gef.: 341.18293 (4.54 ppm).

6. Arbeitsanweisungen zu Kapitel III.1.6

(2*R*,3*S*,*Z*)-6-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-((triisopropylsilyl)oxy)hex-4-en-1-ol (**207**)



Der Pivalinsäureester **176** (300 mg, 0.402 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem DCM (10 mL) unter Argonatmosphäre vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde unter Rühren DIBALH (1.2 M in Toluol, 1.12 mL, 1.338 mmol, 2.5 Äq.) zugetropft. Es wurde für 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von MeOH (1 mL) beendet wurde. Nachdem das Kältebad entfernt war, erfolgte die Zugabe einer wässrigen NaK-Tartrat Lösung (30 mL) und es wurde mit Wasser (10 mL) verdünnt. Nach kräftigem Rühren für 1 h wurde eine klare Lösung erhalten und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat, 9:1) ergab den primären Alkohol **207** als farbloses Öl (258 mg, 0.389 mmol, 97%).

DC (Petrolether/Ethylacetat, 9:1): $R_f = 0.67$.

$[\alpha]_D^{20} +8.0$ (c 0.012, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68\text{--}7.65$ (m, 4H, $\text{CH}_{\text{TBBDPS}}$), $7.42\text{--}7.39$ (m, 2H, $\text{CH}_{\text{TBBDPS}}$), $7.38\text{--}7.36$ (m, 2H, $\text{CH}_{\text{TBBDPS}}$), $7.17\text{--}7.15$ (m, 2H, CH_{PMB}), $6.80\text{--}6.79$ (m, 2H, CH_{PMB}), 5.93 (dddd, $J = 12.4, 7.3, 5.3, 0.9$ Hz, 1H, $\text{CHCHCH}_2\text{OSi}$), 5.50 (ddt, $J = 11.2, 9.6, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CHCHCH}_2\text{OSi}$), 4.42 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-PMB}$), 4.29 (ddd, $J = 13.3, 7.3, 1.7$ Hz, 1H, CH_2OSi), 4.17 (ddd, $J = 13.3, 5.2, 1.7$ Hz, 1H, CH_2OSi), 4.16 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-PMB}$), 4.10 (ddd, $J = 9.6, 5.5, 0.9$ Hz, 1H, CHOPMB), 3.81 (dt, $J = 5.7, 3.5$ Hz, 1H, CHOSi), 3.78 (s, 3H, $\text{OCH}_3\text{-PMB}$), $3.71\text{--}3.69$ (m, 1H, CH_2OH), 3.54 (dd, $J = 11.2, 5.9$ Hz, 1H, CH_2OH), 2.47 (s_{br} , 1H, OH), 1.05 (s, 14H, $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), $0.99\text{--}0.98$ (m, 19H, $(\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2)_3$).

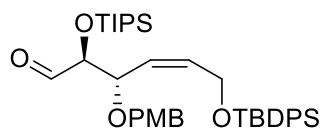
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.1$ (Cq, Cq-PMB OCH_3), 135.5 (CH, $\text{CH}_{\text{TBBDPS}}$), 134.7 (CH, $\text{CHCHCH}_2\text{OSi}$), 133.5 (Cq, Cq-TBBDPS), 130.2 (Cq, Cq-PMB), 129.7 (CH, $\text{CH}_{\text{TBBDPS}}$), 129.5 (CH, CH_{PMB}), 128.8 (CH, CHCHCH_2Si), 127.7 (CH, $\text{CH}_{\text{TBBDPS}}$), 113.7 (CH, CH_{PMB}), 76.4 (CH, CHOCH_2Cq), 74.3 (CH, CHOSi), 70.0 (CH_2 , $\text{OCH}_2\text{-PMB}$), 64.6 (CH_2 , CH_2OH), 60.34 (CH_2 , CHCHCH_2Si), 55.2 (CH_3 , CHCqOCH_3), 26.8 (CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.1 (Cq, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 (CH_3 , $(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 17.7 (CH_3 , $(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 12.6 (CH, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3460$ (w_{br}), 3071 (w), 2940 (m), 2891 (w), 2863 (m), 1613 (w), 1588 (w), 1513 (m), 1463 (w), 1427 (w), 1389 (2), 1363 (w), 1301 (w), 1247 (m), 1174 (w), 1109 (s), 1062 (s), 1040 (s), 920 (w), 882 (m), 821 (m), 739 (m), 702 (s), 681 (s), 612 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 271 (3.25), 266 (3.21), 221 (4.38), 204 (4.67).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{39}H_{58}NaO_5Si_2$ $[M+Na]^+$: 685.37150, gef.: 685.37168 (0.26 ppm).

(2*S*,3*S*,*Z*)-6-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-((triisopropylsilyl)oxy)hex-4-enal (208**)**



Der primäre Alkohol **207** (250 mg, 0.377 mmol, 1.0 Äq.) wurde in DCM (15 mL) bei 0 °C vorgelegt. Unter Rühren wurde Dess-Martin-Periodinan (320 mg, 0.754 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und 2 h bei 0 °C weiter gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$ -Lösung beendet und für 30 min gerührt, bis keine weitere Gasbildung beobachtet wurde. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat, 9:1) wurde der Aldehyd **208** als farbloses Öl (261 mg, 0.377 mmol, 99%) erhalten.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 9:1): R_f = 0.81.

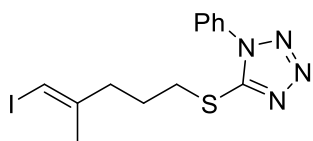
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H, CHO), 7.67-7.65 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.44-7.40 (m, 2H, CH_{TBDPS}), 7.39-7.36 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.13-7.11 (m, 2H, CH_{PMB}), 6.80-6.79 (m, 2H, CH_{PMB}), 5.94 (dddd, J = 12.1, 7.3, 4.7, 0.9 Hz, 1H, $CHCHCH_2OSi$), 5.50 (ddt, J = 11.6, 9.6, 1.7 Hz, 1H, $CHCHCH_2OSi$), 4.43 (d, J = 11.6 Hz, 1H, OCH_2-PMB), 4.26 (d, J = 11.6 Hz, 1H, CH_2OSi), 4.17 (d, J = 11.6 Hz, 1H, OCH_2-PMB), 4.14 (dd, J = 10.2, 5.2 Hz, $CHOCH_2C_q$), 4.10 (ddd, J = 13.6, 4.7, 1.8 Hz, 1H, CH_2OSi), 4.01 (dd, J = 4.5, 2.4 Hz, 1H, $CHOSi$), 3.77 (s, 3H, OCH_3-PMB), 1.05-0.98 (m, 30H, $SiCH(CH_3)_2$, $SiC_q(CH_3)_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 202.8 (CH, CHO), 159.1 (C_q , $C_q-PMBOCH_3$), 135.5 (CH, CH_{TBDPS}), 135.5 (CH, CH_{TBDPS}), 135.4 (CH, $CHCHCH_2OSi$), 133.4 (C_q , $C_q-TBDPS$), 129.9 (C_q , C_q-PMB), 129.7 (CH, CH_{TBDPS}), 129.4 (CH, CH_{PMB}), 127.7 (CH, CH_{TBDPS}), 126.3 (CH, $CHCHCH_2Si$), 113.6 (CH, CH_{PMB}), 79.9 (CH, $CHOSi$), 75.4 (CH, $CHOCH_2C_q$), 69.8 (CH_2 , OCH_2-PMB), 60.3 (CH_2 , $CHCHCH_2Si$), 55.2 (CH_3 , OCH_3-PMB), 26.8 (CH_3 , $SiC(CH_3)_3$), 19.1 (C_q , $SiC(CH_3)_3$), 17.8 (CH_3 , $(CH(CH_3)_2)_3$), 17.7 (CH_3 , $(CH(CH_3)_2)_3$), 12.1 (CH, $CH(CH_3)_2$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3460 (m, b), 3071 (w), 2940 (m), 2893 (w), 2864 (m), 1735 (w), 1612 (w), 1513 (m), 1464 (w), 1428 (w), 1389 (w), 1363 (w), 1302 (w), 1249 (m), 1172 (w), 1109 (s), 1070 (s), 1037 (s), 883 (w), 821 (m), 740 (w), 703 (s), 612 (w).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 372 (3.50), 265 (3.49), 220 (4.41), 203 (4.58).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{39}H_{56}NaO_5Si_2$ $[M+Na]^+$: 683.35585, gef.: 683.35621 (0.52 ppm).

(E)-5-((5-Iod-4-methylpent-4-en-1-yl)thio)-1-phenyl-1H-tetrazol ((E)-209)

Der Alkohol (*E*)-**177** (1.250 g, 5.530 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (40 mL) bei 0 °C unter Argonatmosphäre vorgelegt. Nacheinander wurden Triphenylphosphan (1.610 g, 6.138 mmol, 1.11 Äq.), 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfid (0.986 g, 5.530 mmol, 1.0 Äq.) und DEAD (2.2 M in Toluol, 3.02 mL, 6.636 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach 1 h bei 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/*t*-BME, 3:1) ergab den Thioether (*E*)-**209** (1.700 g, 4.401 mmol, 80%) als gelbes Öl.

DC (Petrolether/Diethylether, 2:1): *R_f* = 0.60.

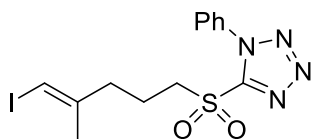
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.59-7.54 (m, 5H, CH_{Phenyl}), 5.97 (sext, *J* = 1.1 Hz, 1H, C(CH₃)CHI), 3.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂S), 2.37 (dt, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂S), 2.09 (dt, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₂S), 1.84 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.1 (C_q, SC_q), 146.2 (C_q, C(CH₃)CHI), 133.7 (C_q, C_q-Phenyl), 130.1 (CH, CH_{Phenyl}), 129.8 (CH, CH_{Phenyl}), 123.8 (CH, CH_{Phenyl}), 75.9 (CH, C(CH₃)CHI), 38.1 (CH₂, CH₂CH₂CH₂S), 32.3 (CH₂, CH₂S), 27.0 (CH₂, CH₂CH₂S), 23.7 (CH₃, C(CH₃)CHI).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3059 (w), 2936 (w), 2850 (w), 1596 (w), 1499 (m), 1410 (m), 1385 (m), 1275 (m), 1242 (m), 1141 (w), 1089 (w), 1074 (w), 1054 (w), 1014 (w), 979 (w), 914 (w), 864 (w), 759 (s), 691 (m), 665 (w), 551 (w).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 204 (4.38).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₁₃H₁₅IN₄NaS [M+Na]⁺: 408.99565, gef.: 408.99543 (0.54 ppm).

(E)-5-((5-Iod-4-methylpent-4-en-1-yl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol ((E)-144)

Der Thioether (*E*)-**209** (1.700 g, 4.401 mmol, 1.0 Äq.) wurde in EtOH/THF (38 mL/13 mL) vorgelegt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 30%iger H₂O₂ Lösung (16.5 mL, 36 Äq.) und Ammonium-heptamolybdat-Tetrahydrat (1.089 g, 0.880 mmol, 0.2 Äq.). Die Reaktionslösung wurde für 15 h bei 21 °C gerührt, bevor ges. NaHCO₃-Lösung (100 mL) zugegeben wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat, 2:1) ergab das Sulfon (*E*)-**144** (1.544 g, 3.997 mmol, 91%) als gelben Feststoff.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): $R_f = 0.40$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70\text{--}7.68$ (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), $7.63\text{--}7.58$ (m, 3H, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 6.04 (sext, $J = 1.1$ Hz, 1H, CHI), 3.70–4.66 (m, 2H, CH_2S), 2.43 (dt, $J = 7.3$, 0.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.15 (dt, $J = 7.6$, 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.86 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, CH_3).

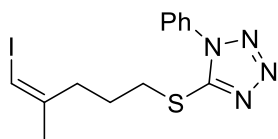
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.4$ (C_q , SC_q), 145.1 (C_q , $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$), 133.0 (C_q , $\text{C}_{q\text{-Phenyl}}$), 131.5 (CH , $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 129.8 (CH , $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 125.0 (CH , $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 77.1 (CH , CHI), 55.0 (CH_2 , CH_2S), 37.4 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 23.5 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$), 20.2 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3066$ (w), 2914 (w), 2851 (w), 1595 (w), 1496 (w), 1459 (m), 1335 (s), 1278 (w), 1229 (w), 1151 (s), 1103 (w), 1075 (w), 1046 (w), 1014 (w), 980 (w), 919 (w), 761 (s), 735 (m), 688 (s), 666 (m), 624 (m), 573 (m), 535 (s).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 203 (4.33).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{IN}_4\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 440.98526, gef.: 440.98549 (0.52 ppm).

(Z)-5-((5-Iod-4-methylpent-4-en-1-yl)thio)-1-phenyl-1H-tetrazol ((Z)-209)



Der Alkohol (Z)-**177** (94 mg, 0.323 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (15 mL) bei 0 °C unter Argonatmosphäre vorgelegt. Nacheinander wurden Triphenylphosphan (94 mg, 0.339 mmol, 1.11 Äq.), 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-ylsulfid (60 mg, 0.339 mmol, 1.0 Äq.) und DEAD (2.2 M in Toluol, 0.18 mL, 0.387 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach 1 h bei 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/*t*-BME, 3:1) ergab den Thioether (Z)-**209** (97 mg, 0.252 mmol, 78%) als gelbes Öl.

DC (Petrolether/Diethylether, 2:1): $R_f = 0.60$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.59\text{--}7.54$ (m, 5H, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 5.92–5.91 (m, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$), 3.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2S), 2.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.04–1.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, CH_3).

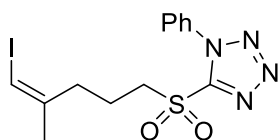
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.2$ (C_q , SC_q), 146.0 (C_q , $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$), 133.7 (C_q , $\text{C}_{q\text{-Phenyl}}$), 130.1 (CH , $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 129.8 (CH , $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 123.9 (CH , $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 75.5 (CH , $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$), 37.5 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 32.6 (CH_2 , CH_2S), 26.6 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 23.3 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3059$ (w), 2936 (w), 2850 (w), 1596 (w), 1499 (m), 1410 (m), 1385 (m), 1275 (m), 1242 (m), 1141 (w), 1089 (w), 1074 (w), 1054 (w), 1014 (w), 979 (w), 914 (w), 864 (w), 759 (s), 691 (m), 665 (w), 551 (w).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 204 (4.38).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{13}H_{15}IN_4NaS$ $[M+Na]^+$: 408.99565, gef.: 408.99543 (0.54 ppm).

(Z)-5-((5-Iod-4-methylpent-4-en-1-yl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol ((Z)-144)



Der Thioether (Z)-**209** (1.700 g, 4.401 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem Gemisch aus EtOH (38 mL) und THF (13 mL) vorgelegt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 30%iger H_2O_2 Lösung (16.5 mL, 36 Äq.) und Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat (1.089 g, 0.880 mmol, 0.2 Äq.). Die Reaktionslösung wurde für 15 h bei 21 °C gerührt, bevor ges. $NaHCO_3$ -Lösung (100 mL) zugegeben wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat, 2:1) ergab das Sulfon (Z)-**144** (1.544 g, 3.997 mmol, 91%) als gelben Feststoff.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): R_f = 0.40.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.71-7.58 (m, 5H, CH_{Phenyl}), 6.02 (q, J = 1.4 Hz, 1H, CHI), 3.77-3.73 (m, 2H, CH_2S), 2.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2S$), 2.18-2.10 (m, 2H, CH_2CH_2S), 1.92 (d, J = 1.4 Hz, 3H, CH_3).

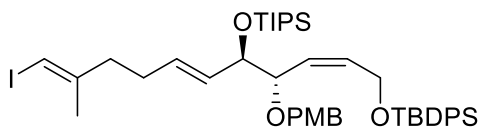
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 153.4 (Cq, SC_q), 144.8 (Cq, $C(CH_3)CHI$), 133.0 (Cq, $C_{q-\text{Phenyl}}$), 131.5 (CH, CH_{Phenyl}), 129.8 (CH, CH_{Phenyl}), 125.0 (CH, CH_{Phenyl}), 77.1 (CH, CHI), 55.1 (CH_2 , CH_2S), 36.6 (CH_2 , $CH_2CH_2CH_2S$), 23.0 (CH_3 , $C(CH_3)CHI$), 19.8 (CH_2 , CH_2CH_2S).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3066 (w), 2914 (w), 2851 (w), 1595 (w), 1496 (w), 1459 (m), 1335 (s), 1278 (w), 1229 (w), 1151 (s), 1103 (w), 1075 (w), 1046 (w), 1014 (w), 980 (w), 919 (w), 761 (s), 735 (m), 688 (s), 666 (m), 624 (m), 573 (m), 535 (s).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 203 (4.33).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{13}H_{15}IN_4NaO_2S$ $[M+Na]^+$: 440.98526, gef.: 440.98565 (0.88 ppm).

(8*S*,9*R*,*Z*)-9-((1*E*,6*E*)-7-Iod-6-methylhepta-1,6-dien-1-yl)-11,11-diisopropyl-8-((4-methoxybenzyl)oxy)-2,2,12-trimethyl-3,3-diphenyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridec-6-en (210)



Das Sulfon (*E*)-**144** (158 mg, 0.408 mmol, 3.0 Äq.) wurde in trockenem DMF (3 mL) bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argon vorgelegt. Es wurde eine Lösung aus KHMDS in Toluol (0.5 M, 0.82 mL, 0.408 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft und nach 30 Sekunden wurde der Aldehyd **208** (90 mg, 0.136 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (1 mL) tropfenweise zugegeben. Nach 3 h bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde auf $21\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgewärmt und die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung beendet. Nach Verdünnen mit *t*-BME und Wasser (je 10 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit *t*-BME (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat, 19:1) ergab das Alken **210** (72 mg, 0.084 mmol, 62%) als schwach gelbes Öl.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 19:1): $R_f = 0.42$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67\text{--}7.65$ (m, 4H, CH_{TBDPS}), $7.42\text{--}7.34$ (m, 6H, CH_{TBDPS}), $7.16\text{--}7.14$ (m, 2H, CH_{PMB}), $6.79\text{--}6.76$ (m, 2H, CH_{PMB}), 5.87 (dddd, $J = 11.8, 7.2, 4.8, 0.8$ Hz, 1H, $\text{CHCHCH}_2\text{OSi}$), 5.82 (sext, $J = 1.1$ Hz, 1H, CHI), 5.45 (dd, $J = 15.5, 6.0$ Hz, 1H, $\text{CHCHCH}(\text{OTIPS})$), 5.41 (ddt, $J = 11.0, 9.3, 1.9$ Hz, 1H, $\text{CHCHCH}_2\text{OSi}$), 5.38 (dd, $J = 15.5, 6.3$ Hz, 1H, $\text{CHCHCH}(\text{OTIPS})$), 4.43 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-PMB}$), 4.25 (ddd, $J = 13.4, 7.2, 1.6$ Hz, 1H, CH_2OSi), 4.23 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-PMB}$), 4.11 (ddd, $J = 13.4, 4.8, 1.8$ Hz, 1H, CH_2OSi), 4.09 (dd, $J = 6.5, 4.1$ Hz, 1H, CHOSi), 3.83 (ddd, $J = 9.3, 4.0, 0.9$ Hz, 1H, CHOPMB), 3.77 (s, 3H, $\text{OCH}_3\text{-PMB}$), 2.20–2.16 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$), 2.10–2.07 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$), 1.79 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.05–0.96 (m, 21H, TIPS).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.9$ (Cq, $\text{C}_{\text{q-PMB}}\text{OCH}_3$), 147.3 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$), 135.5 (CH, CH_{TBDPS}), 133.7 (CH, $\text{CHCHCH}_2\text{OSi}$), 133.6 (Cq, $\text{C}_{\text{q-TBDPS}}$), 131.4 (CH, $\text{CHCHCH}(\text{OTIPS})$), 130.9 (Cq, $\text{C}_{\text{q-PMB}}$), 130.7 (CH, $\text{CHCHCH}(\text{OTIPS})$), 129.7 (CH, CH_{TBDPS}), 129.3 (CH, CH_{PMB}), 128.3 (CH, $\text{CHCHCH}_2\text{OSi}$), 127.7 (CH, CH_{TBDPS}), 113.5 (CH, CH_{PMB}), 78.2 (CH, CHOPMB), 76.5 (CH, CHOTIPS), 75.1 (CH, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$), 70.1 (CH_2 , $\text{OCH}_2\text{-PMB}$), 60.6 (CH_2 , CH_2OSi), 55.2 (CH_3 , OCH_3), 39.0 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$), 30.4 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$), 26.8 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.8 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHI}$), 19.1 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17.8 (CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.1 (CH, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

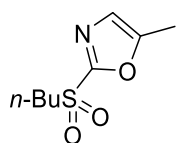
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3070$ (w), 2939 (w), 2892 (s), 2862 (w), 1612 (w), 1513 (w), 1463 (w), 1427 (w), 1387 (w), 1362 (w), 1301 (w), 1247 (m), 1173 (w), 1108 (s), 1067 (s), 1036 (s), 1011 (w), 971 (w), 883 (w), 821 (m), 739 (w), 702 (s), 683 (m), 611 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 271 (3.42), 265 (3.40), 203 (4.69).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{45}\text{H}_{65}\text{I}\text{NaO}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 875.33583, gef.: 875.33596 (0.52 ppm).

7. Arbeitsanweisungen zu Kapitel III.1.7

2-(Butylsulfonyl)-5-methyloxazol (214)



Oxazol **184** (440 mg, 2.570 mmol, 1.0 Äq.) wurde in EtOH/THF (9 mL:3 mL) vorgelegt. Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat ((NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, 636 mg, 0.514 mmol, 0.2 Äq.) wurde in einer 30% Lösung H₂O₂ (9.64 mL, 92.490 mmol, 36 Äq.) gelöst und zum Reaktionsgemisch getropft. Danach wurde das Reaktionsgemisch innerhalb von 12 h auf 21 °C erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 1:1) ergab Sulfon **214** (407 mg, 2.002 mmol, 78%) als gelbes Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 1:1): $R_f = 0.43$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.01\text{--}7.00$ (m, 1H, NCH), 3.39–3.35 (m, S(O)₂CH₂), 2.45 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.87–1.79 (m, 2H, S(O)₂CH₂CH₂), 1.40–1.43 (m, 2H, S(O)₂CH₂CH₂CH₂), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, S(O)₂CH₂CH₂CH₂CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 156.1$ (Cq, OCN), 153.4 (OC(CH₃)), 125.3 (CH, NCH), 54.5 (CH₂, S(O)₂CH₂), 23.9 (CH₂, S(O)₂CH₂CH₂), 13.4 (CH₃, S(O)₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 12.6 (CH₂, S(O)₂CH₂CH₂CH₂), 11.2 (OC(CH₃)).

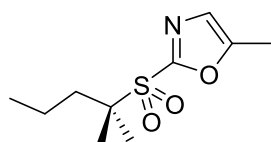
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2415$ (m_{br}), 3188 (m_{br}), 3060 (m_{br}), 2962 (m), 2937 (m), 2874 (m), 1744 (m), 1711 (m), 1451 (m), 1147 (s), 1035 (s), 748 (w), 724 (w), 602 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 276 (2.87), 201 (2.91).

MS (EI): m/z (%) = 203.06292 (5) [M⁺], 111.07044 (75), 83.03869 (100).

HREIMS: ber. für C₈H₁₃NO₃S [M⁺]: 203.06161, gef.: 203.06292 (6.42 ppm).

5-Methyl-2-((2-methylpentane-2-yl)sulfonyl)oxazol (215)



Deprotonierung mit *n*-BuLi: Sulfon **214** (59 mg, 0.290 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (5 mL) bei –78 °C unter Argonatmosphäre vorgelegt und *n*-BuLi (1.65 M in Hexan, 0.40 mL, 0.638 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben. Nach 30 min wurde MeI in *t*-BME (2 M, 0.32 mL, 0.638 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben. Innerhalb von 3 h wurde das Reaktionsgemisch auf 21 °C aufgetaut und die Reaktion durch Zugabe von H₂O beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 1:1) ergab α -dimethyliertes *n*-Butylsulfonyloxazol **215** (34 mg, 0.147 mmol, 51%) als farbloses Öl.

Deprotonierung mit KHMDS: Sulfon **214** (285 mg, 1.402 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (15 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argonatmosphäre vorgelegt und KHMDS (0.5 M in Toluol, 8.41 mL, 4.206 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft. Nach 30 min wurde MeI in *t*-BME (2 M, 0.32 mL, 0.638 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben. Innerhalb von 3 h wurde das Reaktionsgemisch auf $21\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut und die Reaktion durch Zugabe von H_2O beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 1:1) ergab α -dimethyliertes *n*-Butylsulfonyloxazol **215** (162 mg, 0.700 mmol, 50%) als farbloses Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 1:1): $R_f = 0.46$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.04\text{--}7.00$ (m, 1H, NCH), 2.45 (2, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 1.76–1.72 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.43–1.35 (m, 8H, CH_2CH_3 ; $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.95 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, CH_2CH_3).

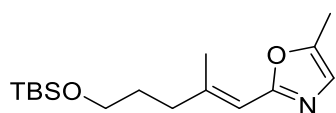
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.2$ (Cq, OCN), 153.9 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 125.7 (CH, NCH), 64.6 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 36.7 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.3 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 17.0 (CH_2 , CH_2CH_3), 14.4 (CH_3 , CH_2CH_3), 11.3 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3125$ (w), 2965 (m), 2936 (m), 2876 (m), 1593 (m), 1490 (m), 1469 (m), 1326 (s), 1225 (m), 1184 (m), 1115 (s), 1008 (m), 955 (m), 837 (m), 781 (w), 710 (s), 677 (m), 661 (m), 645 (m), 600 (s), 587 (s), 542 (s).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 239 (4.01).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 232.10019, gef.: 232.09995 (1.03 ppm).

(*E*)-2-(5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-1-yl)-5-methyloxazol (**216**)



Zu (*E*)-5-Iod-4-methylpent-4-en-1-yl (**212**, 50 mg, 0.147 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem Diethylether (4 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argonatmosphäre wurde tropfenweise *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.09 mL, 0.147 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach 15 min in der Kälte wurde das Reaktionsgemisch mittels Spritze zu einer bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührten Lösung aus Oxazol **215**, 28 mg, 0.123 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (4 mL) getropft. Nach 45 min wurde die Reaktion durch Zugabe von H_2O bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit *t*-BME (3 x 10 mL) extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/*t*-BME, 9:1) ergab Vinyloxazol **216** (36 mg, 0.112 mmol, 83%) als farbloses Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 9:1): $R_f = 0.30$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.73\text{--}6.71$ (m, 1H, NCH), 6.07–6.05 (m, NCCH), 3.69–3.60 (m, 2H, CH_2O), 2.31 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 2.30–2.23 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.18 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 1.76–1.68 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 0.90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.7$ (Cq, OCN), 147.8 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 147.0 (Cq, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 123.3 (CH, NCH), 111.4 (CH, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 62.5 (CH_2 , CH_2O), 37.0 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 30.9 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 25.9 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 10.9 (CH_3 , $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), -5.3 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

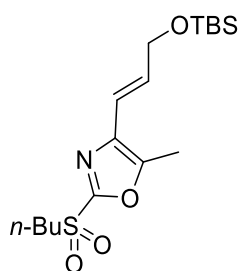
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2953$ (m), 2927 (m), 2856 (m), 1657 (w), 1606 (w), 1541 (w), 1467 (w), 1384 (w), 1362 (w), 1253 (m), 1102 (s), 1011 (m), 954 (m), 833 (s), 774 (s), 720 (w), 663 (w), 625 (w), 569 (w).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 264 (4.05), 201 (3.80).

MS (EI): m/z (%) = 295.19534 (10) [M^+], 238.13265 (100).

HREIMS: ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$ [M^+]: 295.19675, gef.: 295.19534 (4.80 ppm).

(*E*)-4(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-2-(butylsulfonyl)-5-methyloxazol (217)



Thioether **202** (100 mg, 0.293 mmol, 1.0 Äq.) wurde in EtOH/THF (3 mL:1 mL) vorgelegt. Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat $((\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, 73 mg, 0.059 mmol, 0.2 Äq.) wurde in einer 30% Lösung H_2O_2 (1.10 mL, 10.548 mmol, 36 Äq.) gelöst und zum Reaktionsgemisch getropft. Danach wurde das Reaktionsgemisch innerhalb von 5.5 h auf 21 °C erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe

von ges. NaHCO_3 -Lösung beendet, und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 1:1) ergab Sulfon **217** (77 mg, 0.206 mmol, 70%) als gelbes Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 4:1): $R_f = 0.47$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.57 (dt, J = 15.4, 4.1 Hz, 1H, CHCHCH_2O), 6.42 (dt, J = 15.4, 2.0 Hz, 1H, CHCHCH_2O), 4.35 (dd, J = 4.0, 2.0 Hz, 2H, CHCHCH_2O), 3.39-3.35 (m, 2H, $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2$), 2.43 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 1.87-1.80 (m, 2H, $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.47 (sext, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.96-0.93 (m, 12H, CH_2CH_3 ; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.0 (Cq, OCN), 148.0 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 135.4 (Cq, NCCH), 133.2 (CH, CHCHCH_2O), 115.2 (CH, CHCHCH_2O), 62.9 (CH_2 , CHCHCH_2O), 54.6 (CH_2 , $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2$), 25.9 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.9 (CH_2 , $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 21.5 (CH_2 , $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 18.4 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 13.3 (CH_3 , CH_2CH_3), 10.6 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$), -5.3 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

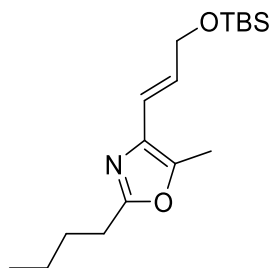
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2956 (m), 2929 (m), 2856 (m), 1592 (w), 1516 (m), 1466 (m), 1338 (m), 1253 (m), 1253 (m), 1121 (s), 1090 (m), 1060 (m), 1009 (m), 959 (m), 831 (s), 775 (s), 674 (m), 614 (s), 552 (s).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 270 (3.71), 229 (4.23), 201 (4.06).

MS (EI): m/z (%) = 373.17355 (20) [M^+], 316.10438 (100), 179.05792 (95).

HREIMS: ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SSi}$ [M^+]: 373.17430, gef.: 373.17355 (2.03 ppm).

(*E*)-2-Butyl-4-(3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-5-methyloxazol (218)



Sulfon **217** (15 mg, 0.040 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (3 mL) bei -78°C unter Argonatmosphäre vorgelegt und *n*-BuLi (1.65 M in Hexan, 0.06 mL, 0.088 mmol, 2.2 Äq.) zugetropft. Nach 30 min wurde MeI in *t*-BME (2 M, 0.044 mL, 0.088 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben. Es wurde 1 h in der Kälte gerührt und die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 4:1) ergab 2-*n*-Butyloxazol **218** (7 mg, 0.0226 mmol, 56%) als farbloses Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 4:1): R_f = 0.61.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.36-6.35 (m, 2H, CHCHCH_2O), 4.33 (d, J = 2.9 Hz, 2H, CHCHCH_2O), 2.69 (t, J = 7.7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.27 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 1.72 (quint, J = 7.7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.39 (sext, J = 7.7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 0.95-0.92 (m, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$; CH_2CH_3), 0.10 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 163.1 (Cq, OCN), 143.6 (OC(CH₃), 132.6 (Cq, NCCH), 129.0 (CH, CHCHCH₂O), 117.4 (CH, CHCHCH₂O), 63.4 (CH₂, CHCHCH₂O), 29.3 (CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₃), 27.0 (CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₃), 25.9 (CH₃, C(CH₃)₃), 22.3 (CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₃), 18.4 (Cq, C(CH₃)₃), 13.7 (CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃), 10.1 (CH₃, OC(CH₃)), -5.2 (CH₃, Si(CH₃)₂).

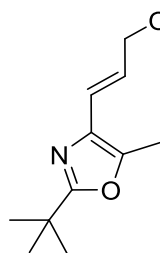
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2954 (m), 2923 (s), 2854 (m), 1705 (m), 1462 (m), 1376 (m), 1225 (m), 1183 (w), 1133 (m), 1092 (m), 1010 (w), 959 (m), 835 (s), 778 (m), 671 (m), 542 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 451 (2.14), 228 (3.78).

MS (EI): m/z (%) = 309.21240 (30) [M^+], 252.14227 (100), 178.12415 (80).

HREIMS: ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{Si}$ [M^+]: 309.21241, gef.: 309.21240 (0.03 ppm).

(E)-2-(tert-Butyl)-4-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-5-methyloxazol (219)



Sulfon **217** (39 mg, 0.104 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (8 mL) bei -78°C unter Argonatmosphäre vorgelegt und $t\text{-BuLi}$ (1.65 M in Pentan, 0.12 mL, 0.219 mmol, 2.1 Äq.) zugetropft. Nach 30 min wurde MeI in $t\text{-BME}$ (2 M, 0.16 mL, 0.313 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Es wurde 1 h in der Kälte gerührt und die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 4:1) ergab 2- t -Butyloxazol **219** (12 mg, 0.039 mmol, 38%) als farbloses Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 4:1): R_f = 0.61.

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.37-6.35 (m, 2H, CHCHCH₂O), 4.33 (d, J = 2.9 Hz, 2H, CHCHCH₂O), 2.27 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.35 (s, 9H, CC(CH₃)₃), 0.94 (m, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.09 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 169.2 (Cq, OCN), 143.4 (OC(CH₃), 132.3 (Cq, NCCH), 129.0 (CH, CHCHCH₂O), 117.6 (CH, CHCHCH₂O), 63.4 (CH₂, CHCHCH₂O), 33.4 (Cq, CC(CH₃)₃), 28.6 (CH₃, CC(CH₃)₃), 26.0 (CH₃, SiC(CH₃)₃), 18.4 (Cq, SiC(CH₃)₃), 10.2 (CH₃, OC(CH₃)), -5.2 (CH₃, Si(CH₃)₂).

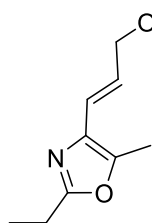
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2954 (m), 2926 (m), 2885 (m), 2361 (w), 1679 (w), 1588 (w), 1559 (w), 1462 (w), 1376 (w), 1291 (m), 1253 (m), 1188 (m), 1126 (m), 1097 (m), 1008 (m), 960 (m), 833 (s), 813 (m), 776 (s), 727 (m), 681 (m), 666 (m), 629 (w).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 235 (4.21).

MS (EI): m/z (%) = 309.21234 (55) [M^+], 252.14248 (95), 178.12445 (100).

HREIMS: ber. für $C_{17}H_{31}NO_2Si$ [M^+]: 309.21241, gef.: 309.21234 (0.23 ppm).

(E)-4-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-2-ethyl-5-methyloxazol (220)



Sulfon **217** (10 mg, 0.027 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (3 mL) bei -78°C unter Argonatmosphäre vorgelegt und EtLi (0.5 M in Pentan, 0.16 mL, 0.080 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft. Nach 30 min wurde MeI in *t*-BME (2 M, 0.041 mL, 0.081 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Es wurde 1 h in der Kälte gerührt und die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 4:1) ergab 2-Ethylloxazol **220** (4 mg, 0.0135 mmol, 50%) als farbloses Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 4:1): R_f = 0.61.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.37-6.35 (m, 2H, CHCHCH_2O), 4.33 (d, J = 2.9 Hz, 2H, CHCHCH_2O), 2.72 (q, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.28 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.93 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 163.9 (Cq, OCN), 143.7 ($\text{OC}(\text{CH}_3)$), 132.5 (Cq, NCCH), 129.0 (CH, CHCHCH_2O), 117.06 (CH, CHCHCH_2O), 63.4 (CH_2 , CHCHCH_2O), 26.0 (CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.7 (CH_2 , CH_2CH_3), 18.4 (Cq, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 11.3 (CH_3 , CH_2CH_3), 10.1 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$), -5.2 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

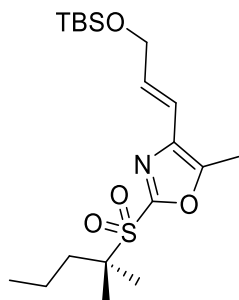
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2927 (m), 2855 (m), 1588 (8w), 1462 (w), 1376 (8w), 1253 (m), 1188 (w), 1126 (m), 1097 (m), 1059 (m), 1009 (w), 960 (m), 832 (8s), 775 (s), 681 (w), 536 (w).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 238 (3.62).

MS (EI): m/z (%) = 281.17969 (40) [M^+], 224.11138 (100), 150.09293 (90).

HREIMS: ber. für $C_{15}H_{27}NO_2Si$ [M^+]: 281.18110, gef.: 281.17969 (5.02 ppm).

(E)-4-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-5-methyl-2-((2-methylpentan-2-yl)sulfonyl)oxazol (221**)**



Sulfon **217** (28 mg, 0.075 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (5 mL) bei -78°C unter Argonatmosphäre vorgelegt und wurde KHMDS (0.5 M in Toluol, 0.45 mL, 0.225 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft. Nach 30 min wurde Mel in *t*-BME (2 M, 0.12 mL, 0.225 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Innerhalb von 3 h wurde das Reaktionsgemisch auf 21°C aufgetaut und die Reaktion durch Zugabe von H_2O beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 9:1) ergab α -dimethyliertes *n*-Butylsulfonyloxazol **221** (9 mg, 0.023 mmol, 30%) als farbloses Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 9:1): $R_f = 0.29$.

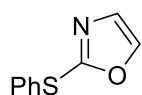
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.59$ (ddt, $J = 15.8, 11.8, 4.1$ Hz, 1H, CHCHCH_2O), 6.42 (ddt, $J = 15.8, 3.9, 2.0$ Hz, 1H, CHCHCH_2O), 4.35 (dd, $J = 4.0, 2.0$ Hz, 2H, CHCHCH_2O), 2.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 1.76 - 1.73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.58 - 1.52 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.40 - 1.39 (m, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 - 0.93 (m, 12H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.2$ (Cq, OCN), 148.5 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 136.0 (Cq, NCCH), 133.2 (CH, CHCHCH_2O), 115.3 (CH, CHCHCH_2O), 64.7 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 62.9 (CH_2 , CHCHCH_2O), 36.6 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.9 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.3 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.4 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 13.6 (CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 10.7 ($\text{OC}(\text{CH}_3)$), -5.3 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3350$ (w_{br}), 2956 (m), 2929 (m), 2856 (m), 1712 (m), 1513 (w), 1466 (m), 1334 (m), 1254 (m), 1114 (m), 1007 (w), 961 (w), 834 (s), 777 (m), 668 (m), 609 (m), 541 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 234 (3.79).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{NaO}_8\text{S}_2\text{Si}_2$ $[2\text{M}+\text{Na}]^+$: 825.40043, gef.: 825.40113 (0.848 ppm).

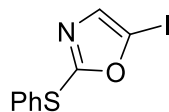
2-(Phenylsulfanyl)oxazol (222**)**^[204]

Zu *N*-Chlorsuccinimid (435.8 mg, 3.27 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem DCM (6 mL) wurde unter Argonatmosphäre Oxazol-2-thiol (**182**, 300 mg, 2.97 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und für 30 min unter Lichtausschluss gerührt. Zu der Reaktionslösung wurde eine Lösung aus Phenylmagnesiumbromid in THF (1 M, 7.43 mL, 7.43 mmol, 2.5 Äq.) zugetropft und für 3 h bei 21 °C gerührt. Durch Zugabe von Methanol (12 mL) wurde die Reaktion beendet und das Gemisch im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 10:1) ergab Phenylsulfanyl-substituiertes Oxazol **222** (400 mg, 2.26 mmol, 76%) als gelbes Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 10:1): R_f = 0.20.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H, OCH), 7.63-7.52 (m, 2H, CH_{Phenyl}), 7.39 (m, 3H, CH_{Phenyl}), 7.13 (d, J = 0.7 Hz, 1H, NCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.0 (Cq, OCN), 141.0 (CH, OCH), 133.4 (Cq, SC_{Phenyl}), 129.7 (CH, CH_{Phenyl}), 129.3 (CH, CH_{Phenyl}), 129.18 (CH, CH_{Phenyl}), 129.1 (CH, NCH).

5-Iod-2-(phenylsulfanyl)oxazol (223**)**^[205]

Das thiophenylierte Oxazol **222** (332 mg, 1.87 mmol, 1 Äq.) wurde in THF (25 mL) vorgelegt. Bei -78 °C wurde zu dieser Lösung *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 1.29 mL, 2.06 mmol, 1.1 Äq.) getropft. Die Lösung wurde für 30 min gerührt und wurde eine Lösung von Iod (569 mg, 2.24 mmol, 1.2 Äq.) in THF (10 mL) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 100 min gerührt und die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges. NH₄Cl-(5 mL) beendet. Überschüssiges Iod wurde durch die Zugabe von gesättigter Natriumthiosulfatlösung (20 mL) beseitigt. Nach Verdünnung mit Diethylether (20 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Pentan/Diethylether, 10:1) und das iodierte Oxazol **223** als schwach gelber Feststoff (464 mg, 1.53 mmol, 82%) erhalten.

DC (Pentan/Diethylether, 10:1): R_f = 0.45.

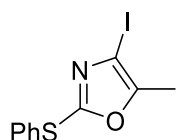
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63-7.53 (m, 2H, *o*-CH_{Phenyl}), 7.46-7.36 (m, 3H, *m,p*-CH_{Phenyl}), 7.13 (s, 1H, NCH).

[204] I. M. Yonova, C. A. Osborne, N. S. Morrisette, E. R. Jarvo, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1947–1953.

[205] D. R. Williams, A. A. Shah, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 8829–8836.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 163.1 (Cq, $\text{NC}(\text{SPh})\text{O}$), 137.6 (CH, NCH), 133.5 (Cq, $\text{SC}_{\text{Phenyl}}$), 129.8 (CH, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 129.6 (CH, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 128.7 (CH, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 87.8 (Cq, $\text{OC}(\text{I})\text{CHN}$).

4-Iod-5-methyl-2-(phenylsulfanyl)oxazol (224)



Zu einer frisch zubereiteten Lösung aus LDA in THF (1.8 mL, 0.495 mmol, 0.27 M, 1.5 Äq.) wurde langsam 5-Iodoxazol **223** (100 mg, 0.330 mmol, 1.0 Äq.; für 12 h in trockenem THF (5 mL) mit Molekularsieb (4 Å) gerührt) in trockenem THF (10 mL) unter Argonatmosphäre bei -78°C zugetropft. Es wurde für 2 h in der Kälte gerührt und MeI in *t*-BME (2 M, 0.26 mL, 0.528 mmol, 1.6 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf 21°C aufgetaut und ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 20:1) ergab trisubstituiertes Oxazol **224** (41 mg, 0.130 mmol, 39%) als gelbes Öl.

DC (Petrolether/*t*-BME, 9:1): R_f = 0.63.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.48-7.43 (m, 2H, *o*- $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 7.31-7.26 (m, 3H, *m,p*- $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 2.22 (s, 3H, CH_3).

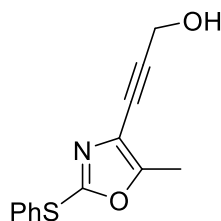
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 157.9 (Cq, OCN), 153.9 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 132.9 (CH, *o*- $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 129.7 (CH, *m*- $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 129.3 (Cq, $\text{SC}_{\text{Phenyl}}$), 129.2 (CH, *p*- $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 81.2 (Cq, NCI), 11.4 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3058 (w), 2957 (w), 2920 (w), 2869 (w), 1583 (w), 1471 (s), 1440 (m), 1254 (w), 1147 (m), 1052 (s), 1023 (w), 1001 (w), 969 (w), 938 (w), 745 (s), 687 (s).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 248 (3.94), 204 (4.24).

MS (EI): m/z (%) =: 316.93715 (100) [M^+], 121.01286 (80).

HREIMS: ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NS}$ [M^+]: 316.93713, gef.: 316.93715 (0.07 ppm).

3-(5-Methyl-2-(phenylsulfanyl)oxazol-4-yl)prop-2-yn-1-ol (225)

Eine Lösung aus Triethylamin (17.0 mmol, 2.35 mL, 20 Äq.) in trockenem Acetonitril (5 mL) wurde entgast. Dann wurde Kupfer(I)-iodid (0.255 mmol, 49 mg, 0.3 Äq.) zugegeben und das Gemisch erneut entgast. In einem weiteren Kolben wurden 4-Iod-5-methyloxazol **224** (270 mg, 0.850 mmol, 1.0 Äq.), Propargylalkohol (1.70 mmol, 0.09 mL, 2.0 Äq.) und Bis(triphenylphosphan)palladiumchlorid (60 mg, 0.085 mmol, 0.1 Äq.) in trockenem Acetonitril (10 mL) ebenfalls entgast. Unter Argonatmosphäre wurde die Triethylamin-Lösung zugetropft und bei 21 °C gerührt. Nach 72 h wurde das Reaktionsgemisch über eine Schicht aus Celite filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 1:1) ergab Alkin **225** (97 mg, 0.40 mmol, 47%) als gelbes Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 1:1): $R_f = 0.26$.

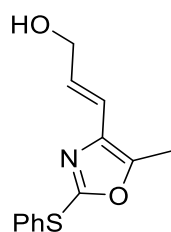
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 7.59\text{--}7.57$ (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), $7.48\text{--}7.44$ (m, 3H, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 4.27 (s, 2H, CH_2OH), 2.34 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 159.3$ (Cq, OCN), 155.9 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 133.3 (CH, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 130.5 (CH, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 130.0 (Cq, $\text{SC}_{\text{Phenyl}}$), 129.9 (CH, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 122.1 (Cq, $\text{NCC}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$), 94.3 (Cq, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$), 75.0 (Cq, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$), 50.8 (CH_2 , CH_2OH), 10.8 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3345$ (w_{br}), 3061 (w), 2956 (w), 2923 (w), 2857 (w), 2238 (m), 1752 (m), 1704 (m), 1581 (w), 1495 (m), 1477 (m), 1439 (m), 1359 (m), 1230 (m), 1153 (m), 1106 (m), 1023 (s), 944 (m), 916 (m), 748 (s), 688 (s), 605 (m), 546 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 236 (3.99), 202 (4.22)

HRMS: ESI-(+) ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 246.05833, gef.: 246.05847 (1.46 ppm).

(E)-3-(5-Methyl-2-(phenylsulfanyl)oxazol-4-yl)prop-2-en-1-ol (226)

Propargylalkohol **225** (97 mg, 0.400 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem DCM (5 mL) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Nach Zugabe von Triethylsilan (0.09 mL, 0.560 mmol, 1.4 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und der Ruthenium-Katalysator ($[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$, 10 mg, 0.02 mmol, 5 mol %) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren langsam aufgetaut. Nachdem kein Edukt mehr per DC nachweisbar war, wurde im Vakuum eingeeengt (Reaktionszeit 3 bis 4 h). Das Rohprodukt wurde über ein Pad Silicagel filtriert, eingeeengt und ohne weitere Reinigung in der Desilylierung verwendet.

Zu einer Lösung aus dem Vinylsilylether (0.400 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (10 mL) wurde unter Argonatmosphäre Kupfer(I)-iodid (15 mg, 0.080 mmol, 0.2 Äq.) gegeben und das Gemisch auf 0 °C abgekühlt. Es wurde TBAF in THF (1 M 0.44 mL, 0.440 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 18 h gerührt und auf 21 °C aufgetaut. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 1:1) ergab Alken **226** (36 mg, 0.150 mmol, 43%) als farbloses Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 1:1): $R_f = 0.24$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.64$ -7.48 (m, 2H, *o*-CH_{Phenyl}), 7.45-7.29 (m, 3H, *m,p*-CH_{Phenyl}), 6.50 (dt, $J = 15.6, 5.1$ Hz, 1H, CHCH₂OH), 6.36 (dt, $J = 15.5, 1.6$ Hz, 1H, CHCHCH₂OH), 4.30 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, CH₂OH), 2.29 (s, 3H, CH₃), 1.61 (br s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.7$ (Cq, OCN), 147.4 (Cq, OC(CH₃)), 134.8 (Cq, NCCHCH), 132.3 (CH, CH_{Phenyl}), 129.9 (CH, CHCHCH₂OH), 129.8 (Cq, SC_{Phenyl}), 129.4 (CH, CH_{Phenyl}), 128.6 (CH, CH_{Phenyl}), 118.1 (CH, CHCHCH₂OH), 63.2 (CH₂, CH₂OH), 10.4 (CH₃, OC(CH₃)).

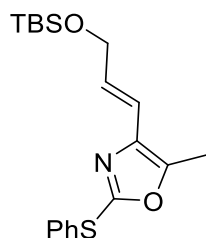
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3376$ (m_{br}), 3060 (w), 2973 (m), 2926 (m), 1766 (m), 1699 (m), 1582 (w), 1501 (m), 1477 (m), 1441 (m), 1386 (w), 1364 (m), 1301 (w), 1200 (m), 1153 (m), 1080 (s), 1022 (m), 964 (m), 848 (m), 745 (s), 688 (s).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 239 (4.00), 202 (4.21).

MS (EI): m/z (%) = 247.06719 (30) [M⁺], 218.06508 (100).

HREIMS: ber. für C₁₃H₁₃NO₂S [M⁺]: 247.06670, gef.: 247.06719 (1.97 ppm).

(E)-4-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxyprop-1-en-1-yl)-5-methyl-2-(phenylsulfanyl)oxazol
(227)



Allylalkohol **226** (30 mg, 0.120 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem DCM (15 mL) bei 0 °C unter Argonatmosphäre vorgelegt. Es erfolgte nacheinander die Zugabe von TBS-Chlorid (24 mg, 0.156 mmol, 1.3 Äq.), NEt₃ (0.023 mL, 0.168 mmol, 1.4 Äq.) und DMAP (1 mg, 0.006 mmol, 0.05 Äq.), bevor das Reaktionsgemisch innerhalb von 12 h langsam auf 21 °C erwärmt wurde. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 19:1) ergab den Silylether **227** (27 mg, 0.076 mmol, 63%) als farbloses Öl.

DC (Petrolether/*t*-BME, 9:1): $R_f = 0.48$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55\text{--}7.50$ (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 7.37–7.32 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 6.43 (ddt, $J = 15.4, 4.3, 0.2$ Hz, 1H, CHCH_2OSi), 6.36 (dt, $J = 15.4, 1.8$ Hz, 1H, $\text{CHCHCH}_2\text{OSi}$), 4.33 (ddd, $J = 4.2, 1.7, 0.4$ Hz, 2H, CH_2OSi), 2.28 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 0.93 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.4$ (Cq, OCN), 147.2 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 135.2 (Cq, NCCHCH), 132.3 (CH, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 130.7 (CH, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 130.3 (Cq, $\text{SC}_{\text{Phenyl}}$), 129.5 (CH, CHCHCH_2OH), 128.7 (CH, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 116.6 (CH, CHCHCH_2OH), 63.4 (CH_2 , CH_2OSi), 26.1 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 (Cq, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 10.5 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 5.1 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

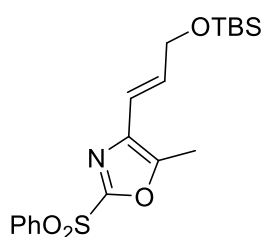
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3060$ (w), 2953 (m), 2928 (m), 2856 (m), 1765 (m), 1699 (m), 1583 (w), 1473 (w), 1440 (w), 1381 (w), 1362 (w), 1256 (m), 1090 (s), 1023 (m), 835 (s), 778 (s), 744 (s), 689 (s).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 240 (3.89), 201 (4.23).

MS (EI): m/z (%) = 361.15072 (50) [M^+], 304.08172 (100), 230.06449 (70).

HREIMS: ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{SSi}$ [M^+]: 361.15318, gef.: 361.15072 (6.81 ppm).

(*E*)-4-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-5-methyl-2-(phenylsulfonyl)oxazol (228)

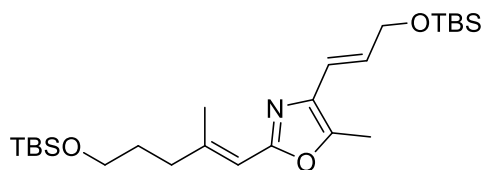


Thioether **227** (18 mg, 0.050 mmol, 1.0 Äq.) wurde in EtOH/THF (3 mL:1 mL) vorgelegt. Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat ($(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 12 mg, 0.01 mmol, 0.2 Äq.) wurde in einer 30% Lösung H_2O_2 (0.19 mL, 1.90 mmol, 38 Äq.) gelöst und zum Reaktionsgemisch getropft. Danach wurde das Reaktionsgemisch innerhalb von 5.5 h auf 21 °C erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 1:1) ergab Sulfon **228** (9 mg, 0.023 mmol, 46%) als gelbes Öl.

DC (Petrolether/*t*-BME, 4:1): $R_f = 0.33$.

DC-MS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4\text{SSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 416.13, gef.: 416.20.

2-((*E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-1-yl)-4-((*E*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-5-methyloxazol ((*E*)-229)



(*E*)-Iodalken **212** (33 mg, 0.096 mmol, 1.2 Äq.) wurde in trockenem Diethylether (4 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argonatmosphäre gerührt. Es wurde tropfenweise *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.06 mL, 0.096 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach 15 min in der Kälte wurde das Reaktionsgemisch mittels Spritze zu einer bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührten Lösung aus Sulfon **217** (30 mg, 0.080 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (4 mL) getropft. Nach 45 min wurde die Reaktion durch Zugabe von H_2O bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit *t*-BME (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/*t*-BME, 9:1) ergab Bisalkenyloxazol **229** (28 mg, 0.060 mmol, 62%) als farbloses Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 9:1): $R_f = 0.38$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.42\text{--}6.40$ (m, 2H, CHCHCH_2O), 6.05 (m, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 4.33 (d, $J = 1.96\text{ Hz}$, 2H, CHCHCH_2O), 3.63 (t, $J = 6.37\text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.31 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 2.27–2.21 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.20 (d, $J = 1.39\text{ Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1.76–1.68 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 0.93 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

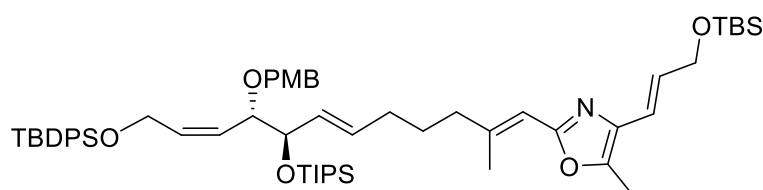
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.8$ (Cq, OCN), 142.8 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 133.4 (Cq, NCCHCH), 131.8 (Cq, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 129.4 (CH, CHCHCH_2O), 117.4 (CH, CHCHCH_2O), 111.2 (CH, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 63.5 (CH_2 , CHCHCH_2O), 62.5 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 37.1 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 30.9 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 26.0 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.9 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 10.2 (CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$), -5.2 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.3 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2954$ (m), 2928 (m), 2856 (m), 1651 (w), 1463 (m), 1377 (w), 1363 (w), 1253 (m), 1102 (m), 1008 (w), 959 (m), 835 (s), 775 (s), 662 (w).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 284 (3.61), 225 (4.03), 201 (4.06).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{NNaO}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 488.29867, gef.: 488.29799 (0.14 ppm).

4-((*E*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-2-((1*E*,6*E*,8*R*,9*S*,10*Z*)-12-((*tert*-butyl diphenylsilyl)oxy)-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methyl-8-((triisopropylsilyl)oxy)dodeca-1,6,10-trien-1-yl)-5-methyloxazol (230)



Das Iodalken **210** (44 mg, 0.052 mmol, 1.28 Äq.) wurde in trockenem Diethylether (3 mL) mit Molekularsieb (3 Å) bei -78°C unter Argonatmosphäre

gerührt. Es wurde tropfenweise *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.03 mL, 0.052 mmol, 1.28 Äq.) zugegeben. Nach 15 min in der Kälte wurde das Reaktionsgemisch mittels Spritze zu einer bei 0°C gerührten Lösung aus Sulfon **217** (15 mg, 0.040 mmol, 1.0 Äq.) und Molekularsieb (3 Å) in trockenem THF (3 mL) getropft. Nach 45 min wurde die Reaktion durch Zugabe von H_2O bei 0°C beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit *t*-BME (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/*t*-BME, 9:1) ergab Bisalkenyloxazol **230** (10 mg, 0.010 mmol, 25%) als farbloses Öl.

DC (Petrolether/*t*-BME, 9:1): $R_f = 0.44$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67\text{--}7.65$ (m, 4H, CH_{TBDPS}), $7.42\text{--}7.35$ (m, 6H, CH_{TBDPS}), $7.15\text{--}7.14$ (m, 2H, CH_{PMB}), $6.78\text{--}6.76$ (m, 2H, CH_{PMB}), $6.41\text{--}6.40$ (m, 2H, NCCH=CHCH_2), 6.01 (s, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 5.84 (dddd, $J = 12.2, 7.1, 4.8, 1.0$ Hz, 1H, $\text{CHCH=CHCH}_2\text{O}$), $5.52\text{--}5.45$ (m, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH=CH}$), $5.43\text{--}5.39$ (m, 2H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH=CH}$, $\text{CHCH=CHCH}_2\text{O}$), 4.43 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), $4.37\text{--}4.32$ (m, 2H, NCCH_2CHCH), 4.25 (ddd, $J = 12.9, 7.2, 3.6$ Hz, 1H, $\text{CHCH=CHCH}_2\text{O}$), 4.22 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.11 (ddd, $J = 13.4, 4.8, 1.9$ Hz, 1H, $\text{CHCH=CHCH}_2\text{O}$), 4.07 (dd, $J = 7.4, 4.1$ Hz, 1H, CHOSi), 3.82 (ddd, $J = 9.3, 4.1, 0.9$ Hz, 1H, CHOCH_2), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.30 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), $2.20\text{--}2.22$ (m, 4H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.16 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 1.04 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBDPS}$), $0.95\text{--}0.93$ (m, 30H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBS}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{-TIPS}$), 0.10 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{-TBS}$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.44 (Cq, OCN), 158.66 (Cq, $\text{C}_{\text{PMB}}\text{OCH}_3$), 147.83 (Cq, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 142.58 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 135.34 (CH, CH_{TBDPS}), 133.48 (Cq, $\text{NCCH}=\text{CH}$), 133.42 (CH, $\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$), 131.00 (CH, $\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 130.90 (CH, $\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 130.63 (Cq, $\text{C}_{\text{PMB}}\text{CH}_2$), 129.44 (CH, CH_{TBDPS}), 129.04 (CH, CH_{PMB}), 128.14 (CH, $\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$), 127.47 (CH, CH_{TBDPS}), 117.10 (CH, $\text{NCCH}=\text{CH}$), 113.30 (CH, CH_{PMB}), 111.18 (CH, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 77.89 (CH, CHOCH_2), 76.33 (CH, CHOSi), 69.83 (CH_2 , CHOCH_2), 63.25 (CH_2 , CH_2OTBS), 60.41 (CH_2 , CH_2OTBDPS), 55.02 (CH_3 , OCH_3), 40.04 (CH_2 , $\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 30.22 (CH_2 , $\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 26.56 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBDPS}$), 25.76 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBS}$), 18.94 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBDPS}$), 18.26 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBS}$), 17.84 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 12.18 (CH, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 9.97 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$), -5.43 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

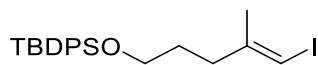
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2953 (m), 2925 (s), 1856 (m), 1657 (w), 1513 (m), 1463 (m), 1377 (m), 1363 (m), 1249 (m), 1108 (m), 1089 (m), 961 (m), 834 (m), 703 (m), 613 (w).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 282 (3.90), 222 (4.50), 201 (4.67).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{58}\text{H}_{87}\text{NNaO}_6\text{Si}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1000.57334, gef.: 1000.57379 (0.44 ppm).

8. Arbeitsanweisungen zu Kapitel III.2

(*E*)-*tert*-Butyl((5-iod-4-methylpent-4-en-1-yl)oxy)diphenylsilan ((*E*)-233)



Der Alkohol (*E*)-**177** (400 mg, 1.769 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem DCM (50 mL) bei 0 °C unter Argonatmosphäre vorgelegt. Dann wurden nacheinander Imidazol (219 mg, 3.220 mmol, 1.82 Äq.) und TBDPS-Chlorid (0.76 mL, 2.920 mmol, 1.65 Äq.) langsam bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 17 h gerührt und konnte dabei auf 21 °C auftauen. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 100:1) ergab Silylether (*E*)-**233** (804 mg, 1.731 mmol, 98%) als farbloses Öl.

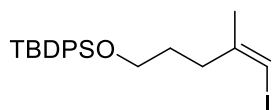
DC (Pentan/Diethylether, 100:1) $R_f = 0.50$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.66-7.64 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.41-7.38 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 5.85 (sext, $J = 1.2$ Hz, 1H, C(I)H), 3.63 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH₂O), 2.30 (dt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂O), 1.80 (s, 3H, C(CH₃)CHI), 1.70 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.4 (Cq, C(CH₃)CHI), 135.5 (CH, CH_{TBDPS}), 133.9 (Cq, C_q-TBDPS), 129.6 (CH, CH_{TBDPS}), 127.6 (CH, CH_{TBDPS}), 74.9 (CH, CHI), 62.7 (CH₂, CH₂O), 35.9 (CH₂, CH₂CH₂CH₂O), 30.6 (CH₂, CH₂CH₂O), 26.9 (CH₃, C(CH₃)₃), 23.8 (CH₃, C(CH₃)CHI), 19.2 (Cq, C(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3070 (w), 3050 (w), 2931 (m), 2894 (m), 2857 (m), 1471 (m), 1427 (m), 1388 (w), 1268 (m), 1187 (m), 1106 (s), 1005 (m), 954 (m), 822 (m), 795 (m), 766 (m), 738 (m), 701 (s), 612 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 217 (4.46), 203 (4.58).

(Z)-tert-Butyl((5-iod-4-methylpent-4-en-1-yl)oxy)diphenylsilan ((Z)-233)

Der Alkohol (Z)-**177** (400 mg, 1.769 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem DCM (50 mL) bei 0 °C unter Argonatmosphäre vorgelegt. Dann wurden nacheinander Imidazol (219 mg, 3.220 mmol, 1.82 Äq.) und TBDPS-Chlorid (0.76 mL, 2.920 mmol, 1.65 Äq.) langsam bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 17 h gerührt und konnte dabei auf 21 °C auftauen. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 X 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 100:1) ergab Silylether (Z)-**233** (752 mg, 1.618 mmol, 91%) als farbloses Öl.

DC (Petrolether/Diethylether, 100:1) $R_f = 0.45$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70-7.67 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.41-7.38 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 5.85 (q, J = 1.5 Hz, 1H, C(I)H), 3.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂O), 2.31-2.27 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂O), 1.85 (d, J = 1.4 Hz, 3H, C(CH₃)CHI), 1.70-1.64 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃).

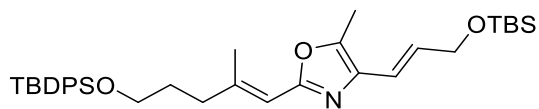
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.4 (Cq, C(CH₃)CHI), 135.6 (CH, CH_{TBDPS}), 134.0 (Cq, C_q-TBDPS), 129.6 (CH, CH_{TBDPS}), 127.6 (CH, CH_{TBDPS}), 74.0 (CH, CHI), 63.6 (CH₂, CH₂O), 35.4 (CH₂, CH₂CH₂CH₂O), 30.0 (CH₂, CH₂CH₂O), 26.9 (CH₃, C(CH₃)₃), 23.4 (CH₃, C(CH₃)CHI), 19.2 (Cq, C(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3070 (w), 3049 (w), 2931 (m), 1857 (m), 1471 (m), 1427 (m), 1388 (m), 1361 (m), 1267 (m), 1192 (m), 1105 (s), 1002 (m), 951 (m), 822 (m), 795 (m), 762 (m), 738 (m), 700 (s), 611 (s).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 218 (4.44).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₆H₁₁INaO [M+Na]⁺: 487.09246, gef.: 487.09233 (0.27 ppm).

4-((*E*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-2-((*E*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-1-yl)-5-methyloxazol ((*E*)-234**)**



(*E*)-Iodalken **233** (232 mg, 0.474 mmol, 3.0 Äq.) wurde in trockenem Diethylether (4 mL) mit Molekularsieb (3 Å) bei -78°C unter

Argonatmosphäre gerührt. Es wurde tropfenweise *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.30 mL, 0.474 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Nach 15 min in der Kälte wurde das Reaktionsgemisch mittels Spritze zu einer bei 0°C gerührten Lösung aus Sulfon **217** (80 mg, 0.214 mmol, 1.0 Äq.) und Molekularsieb (3 Å) in trockenem THF (4 mL) getropft. Nach 45 min wurde die Reaktion durch Zugabe von H_2O bei 0°C beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit *t*-BME (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/*t*-BME, 9:1) ergab Bisalkenyloxazol (*E*)-**234** (92 mg, 0.156 mmol, 73%) als farbloses Öl.

DC (Petrolether/*t*-BME, 9:1): $R_f = 0.75$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68\text{--}7.65$ (m, 4H, CH_{TBDPS}), $7.43\text{--}7.35$ (m, 6H, CH_{TBDPS}), $6.42\text{--}6.41$ (m, 2H, CHCHCH_2O), $6.05\text{--}6.04$ (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), $4.35\text{--}4.34$ (m, 2H, CHCHCH_2O), 3.68 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.31 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), $2.30\text{--}2.24$ (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.17 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), $1.77\text{--}1.72$ (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBDPS}$), 0.94 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBS}$), 0.10 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

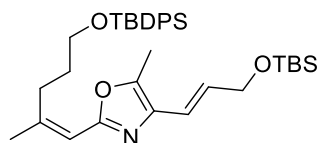
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.7$ (Cq, OCN), 148.5 (Cq, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 142.8 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 135.5 (CH, CH_{TBDPS}), 133.9 (Cq, $\text{Si}(\text{CC}_5\text{H}_5)_2$), 133.4 (NCCH), 129.5 (CH, CH_{TBDPS}), 129.3 (CH, CHCHCH_2O), 127.6 (CH, CH_{TBDPS}), 117.4 (CH, CHCHCH_2O), 111.3 (CH, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 63.5 (CH_2 , CHCHCH_2O), 63.2 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 37.1 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 30.7 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 26.9 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBDPS}$), 26.0 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBS}$), 19.2 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBDPS}$), 18.9 (CH_3 , $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 18.5 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBS}$), 10.2 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$), -5.2 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071$ (w), 2931 (m), 2857 (m), 1651 (w), 1471 (m), 1428 (m), 1254 (m), 1189 (m), 1106 (s), 1007 (m), 958 (m), 887 (m), 823 (m), 777 (m), 739 (m), 701 (s), 612 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 288 (3.66), 247 (3.66), 221 (4.18).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{NNaO}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 612.32997, gef.: 612.32987 (0.20 ppm).

4-((*E*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-2-((*Z*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-1-yl)-5-methyloxazol ((*Z*)-234)



(*Z*)-Iodalken (*Z*)-**233** (373 mg, 0.803 mmol, 3.0 Äq.) wurde in trockenem Diethylether (4 mL) mit Molekularsieb (3 Å) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argonatmosphäre gerührt. Es wurde tropfenweise *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.5 mL, 0.803 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Nach 15 min in der Kälte wurde das Reaktionsgemisch mittels Spritze zu einer bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührten Lösung aus Sulfon **217** (100 mg, 0.268 mmol, 1.0 Äq.) und Molekularsieb (3 Å) in trockenem THF (4 mL) getropft. Nach 45 min wurde die Reaktion durch Zugabe von H_2O bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ beendet. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde mit *t*-BME (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/*t*-BME, 9:1) ergab Bisalkenyloxazol (*Z*)-**234** (125 mg, 0.212 mmol, 79%) als farbloses Öl.

DC (Petrolether/*t*-BME, 9:1): $R_f = 0.75$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68\text{--}7.65$ (m, 4H, $\text{CH}_{\text{TBBDPS}}$), $7.43\text{--}7.35$ (m, 6H, $\text{CH}_{\text{TBBDPS}}$), $6.36\text{--}6.35$ (m, 2H, CHCHCH_2O), $6.02\text{--}6.01$ (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), $4.33\text{--}4.30$ (m, 2H, CHCHCH_2O), 3.74 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), $2.74\text{--}2.69$ (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.23 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 1.90 (d, $J = 1.3\text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), $1.80\text{--}1.74$ (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBBDPS}$), 0.93 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBS}$), 0.09 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

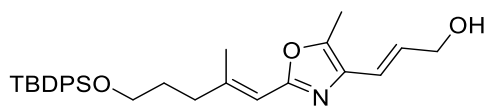
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.3$ (Cq, OCN), 148.9 (Cq, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 142.8 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 135.5 (CH, $\text{CH}_{\text{TBBDPS}}$), 134.0 (Cq, $\text{Si}(\text{CC}_5\text{H}_5)_2$), 133.4 (NCCH), 129.5 (CH, $\text{CH}_{\text{TBBDPS}}$), 129.3 (CH, CHCHCH_2O), 127.6 (CH, $\text{CH}_{\text{TBBDPS}}$), 117.3 (CH, CHCHCH_2O), 111.9 (CH, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 64.1 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 63.4 (CH_2 , CHCHCH_2O), 30.9 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 30.3 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 26.9 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBBDPS}$), 26.0 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBS}$), 25.0 (CH_3 , $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 19.2 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBBDPS}$), 18.5 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-TBS}$), 10.1 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$), -5.2 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071$ (w), 3049 (w), 2954 (m), 2929 (m), 2857 (m), 1654 (w), 1601 (w), 1556 (w), 1469 (m), 1428 (m), 1378 (m), 1361 (w), 1302 (w), 1253 (m), 1217 (w), 1187 (w), 1105 (s), 1027 (m), 1007 (m), 959 (m), 909 (m), 835 (s), 776 (m), 758 (m), 734 (m), 702 (s), 612 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 287 (3.82), 248 (3.97), 218 (4.48).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{NNaO}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 612.32997 , gef.: 612.32979 (0.29 ppm).

(E)-3-(2-((E)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl)prop-2-en-1-ol ((E)-235)



Oxazol (*E*)-**234** (88 mg, 0.149 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (5 mL) bei 21 °C vorgelegt. Nach Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure (56 mg, 0.298 mmol, 2.0 Äq.) wurde für 30 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Triethylamin (38 µL, 0.298 mmol, 2.0 Äq.) beendet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt (*E*)-**235** wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt. Für analytische Daten wurde eine Probe säulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 1:1) gereinigt.

DC (Pentan/Diethylether, 1:1): $R_f = 0.34$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67\text{--}7.65$ (m, 4H, CH_{TBDPS}), $7.43\text{--}7.36$ (m, 6H, CH_{TBDPS}), 6.52 (dt, $J = 15.7, 5.3$ Hz, 1H, CHCHCH_2OH), 6.42 (dt, $J = 15.5, 1.5$ Hz, 1H, CHCHCH_2OH), 6.05 (s, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 4.32 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, CHCHCH_2OH), 3.68 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.33 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 2.30–2.27 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.17 (s, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 1.76–1.74 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.59 (br s, OH), 1.05 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

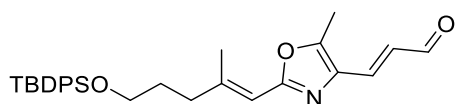
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.7$ (Cq, OCN), 143.1 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 135.3 (CH, CH_{TBDPS}), 133.7 (Cq, $\text{C}_{q\text{-TBDPS}}$), 132.8 (Cq, NCCHCH), 129.4 (CH, CH_{TBDPS}), 128.5 (CH, CHCHCH_2), 127.4 (CH, CH_{TBDPS}), 118.9 (CH, CHCHCH_2), 110.9 (CH, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 63.3 (CH_2 , CHCHCH_2), 63.0 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 36.9 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 30.5 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 26.6 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.0 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.7 (CH_3 , $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 10.0 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3346$ (m_{br}), 3071 (w), 3049 (w), 2998 (m), 2953 (m), 2927 (m), 2856 (m), 1657 (w), 1462 (w), 1445 (8w), 1428 (m), 1387 (w), 1362 (w), 1107 (s), 1006 (m), 962 (m), 822 (m), 799 (m), 757 (m), 738 (m), 702 (s), 612 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 285 (3.77), 248 (3.78), 223 (3.96).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NNaO}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 498.24349, gef.: 498.24354 (0.10 ppm).

(E)-3-(2-((E)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl)acrylaldehyd ((E)-236)



Das Rohprodukt (*E*)-**235** (0.149 mmol, 1.0 Äq.) wurde in DCM (10 mL) bei 0 °C gerührt und Dess-Martin-Periodinan (126 mg, 0.298 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach 20 min wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 1:1) ergab Aldehyd (*E*)-**236** (69 mg, 0.145 mmol, 97%) als farbloses Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 1:1): $R_f = 0.63$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.68$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CHO), 7.67-7.65 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.42-7.37 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 7.28 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, CHCHCHO), 6.82 (dd, $J = 15.3, 7.9$ Hz, 1H, CHCHCHO), 6.06-6.04 (m, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 3.69 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.46 (s, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 2.34-2.27 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.20 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1.78-1.74 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

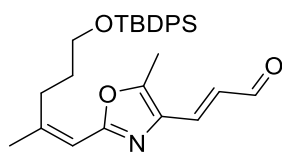
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 193.2$ (CH, CHO), 160.7 (Cq, OCN), 151.5 (Cq, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 149.6 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 139.9 (CH, CHCHCHO), 135.6 (CH, CH_{TBDPS}), 133.9 (Cq, C_{TBDPS}), 132.7 (Cq, NCCHCH), 129.6 (CH, CH_{TBDPS}), 128.4 (CH, CHCHCHO), 127.6 (CH, CH_{TBDPS}), 110.4 (CH, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 63.1 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 37.2 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 30.6 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 26.9 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.1 (CH_3 , $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 10.7 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071$ (w), 2928 (m), 2857 (m), 2722 (w), 1678 (s), 1640 (s), 1583 (w), 1565 (8w), 1469 (w), 1428 (m), 1388 (w), 1362 (w), 1239 (w), 1128 (m), 1098 (s), 1001 (m), 965 (m), 851 (m), 822 (m), 799 (m), 756 (m), 740 (m), 702 (s), 658 (m), 612 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 310 (4.01), 274 (3.97), 223 (4.02).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NNaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 496.22784, gef.: 496.22726 (1.17 ppm).

(*E*)-3-(2-((*Z*)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl)acrylaldehyd ((*Z*)-236**)**



Oxazol (*Z*)-**234** (205 mg, 0.347 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (5 mL) bei 21 °C vorgelegt. Nach Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure (132 mg, 0.694 mmol, 2.0 Äq.) wurde für 30 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Triethylamin (96 μL , 0.694 mmol, 2.0 Äq.) beendet

und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt (*Z*)-**235** wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Das Rohprodukt (*Z*)-**235** wurde in DCM (10 mL) bei 0 °C gerührt und Dess-Martin Periodinan (294 mg, 0.694 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach 20 min wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 1:1) ergab Aldehyd (*Z*)-**236** (152 mg, 0.321 mmol, 93%) als farbloses Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 1:1): $R_f = 0.63$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.68$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CHO), 7.67-7.65 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.42-7.37 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 7.24 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, CHCHCHO), 6.73 (dd, $J = 15.2, 7.9$ Hz, 1H, CHCHCHO), 6.02 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 3.74 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.77-2.73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.38 (s, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 1.94 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1.80-1.74 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

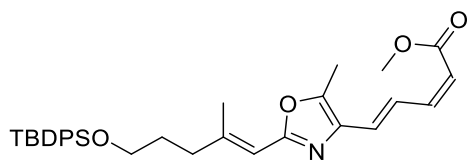
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 193.2$ (CH, CHO), 160.2 (Cq, OCN), 151.9 (Cq, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 149.6 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 139.9 (CH, CHCHCHO), 135.5 (CH, CH_{TBDPS}), 133.9 (Cq, C_{TBDPS}), 132.7 (Cq, NCCHCH), 129.6 (CH, CH_{TBDPS}), 128.3 (CH, CHCHCHO), 127.6 (CH, CH_{TBDPS}), 111.0 (CH, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 63.9 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 30.8 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 30.6 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 26.9 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.1 (CH_3 , $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 19.2 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 10.7 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071$ (w), 2929 (m), 2857 (m), 2724 (w), 1678 (m), 1641 (s), 1583 (w), 1468 (w), 1428 (m), 1390 (w), 1127 (m), 1098 (s), 1026 (m), 1004 (m), 964 (m), 875 (m), 823 (m), 796 (m), 739 (m), 702 (s), 657 (m), 612 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 308 (4.14), 219 (4.28), 207 (4.27).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NNaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 496.22784, gef.: 496.22763 (0.40 ppm).

Methyl (2*Z*,4*E*)-5-(2-((*E*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl)penta-2,4-dienoat ((*E*)-238**)**



Ester **237** (41 μL , 0.190 mmol, 1.5 Äq.) wurde mit 18-Krone-6 (47 mg, 0.178 mmol, 2.0 Äq.) und Molekularsieb (3 Å) in trockenem THF (10 mL) bei -78°C gerührt. Es wurde KHMDS (0.5 M in Toluol, 0.27 mL, 0.134 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach 1 h in der Kälte wurde Aldehyd (*E*)-**236** (42 mg, 0.089 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (2 mL) zugetropft und weitere 5 h in der Kälte gerührt. Durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 4:1) ergab Ester (*E*)-**238** (35 mg, 0.066 mmol, 75%) als schwach gelbes Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 4:1): $R_f = 0.69$.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (dd, J = 15.3, 11.7 Hz, 1H, CHCHCHCOO), 7.67-7.66 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.43-7.36 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 6.71 (dd, J = 11.5, 11.5 Hz, 1H, CHCHCOO), 6.63 (d, J = 15.3 Hz, 1H, CHCHCHCHCOO), 6.05 (s, 1H, CHC(CH₃)), 5.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H, CHCOO), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 3.69 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂O), 2.40 (s, 3H, OC(CH₃)), 2.31-2.29 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂O), 2.21 (s, 3H, CHC(CH₃)), 1.77-1.74 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂O), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃).

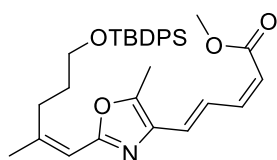
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 166.9 (Cq, COOCH₃), 160.0 (Cq, OCN), 149.8 (Cq, CHC(CH₃)), 146.1 (Cq, OC(CH₃)), 144.5 (CH, CHCHCOO), 135.7 (CH, CH_{TBDPS}), 133.8 (Cq, C_{TBDPS}), 133.7 (Cq, NCCHCH), 129.6 (CH, CH_{TBDPS}), 129.5 (CH, CHCHCHCHCOO), 127.6 (CH, CH_{TBDPS}), 125.2 (CH, CHCHCHCHCOO), 116.7 (CH, CHCOO), 110.8 (CH, CHC(CH₃)), 63.2 (CH₂, CH₂CH₂CH₂O), 51.2 (CH₃, COOCH₃), 37.1 (CH₂, CH₂CH₂CH₂O), 30.7 (CH₂, CH₂CH₂CH₂O), 26.9 (CH₃, C(CH₃)₃), 19.2 (Cq, C(CH₃)₃), 19.1 (CH₃, CHC(CH₃)), 10.7 (CH₃, OC(CH₃)).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071 (w), 2928 (m), 2857 (m), 1714 (m), 1613 (m), 1565 (m), 1461 (m), 1429 (m), 1388 (m), 1361 (m), 1191 (m), 1171 (s), 1107 (s), 998 (m), 957 (m), 909 (m), 820 (m), 732 (s), 702 (s), 652 (m), 612 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 321 (3.82), 226 (3.74).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₃₂H₃₉NNaO₄Si [M+Na]⁺: 552.25406, gef.: 552.25398 (0.14 ppm).

Methyl (2Z,4E)-5-(2-((Z)-5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl)penta-2,4-dienoat ((Z)-238)



Ester **237** (0.1 mL, 0.476 mmol, 1.5 Äq.) wurden mit 18-Krone-6 (126 mg, 0.476 mmol, 2 Äq.) und Molekularsieb (3 Å) in trockenem THF (20 mL) bei -78 °C gerührt. Es wurde KHMDS (0.5 M in Toluol, 0.95 mL, 0.476 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach 1 h in der Kälte wurde Aldehyd (Z)-**236** (150 mg, 0.317 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (5 mL) zugetropft und weitere 5 h in der Kälte gerührt. Durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 4:1) ergab Ester (Z)-**238** (148 mg, 0.279 mmol, 88%) als schwach gelbes Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 4:1): R_f = 0.69.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (dd, J = 15.4, 11.7 Hz, 1H, CHCHCHCOO), 7.67-7.66 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.43-7.36 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 6.68 (dd, J = 11.4, 11.4 Hz, 1H, CHCHCOO), 6.59 (d, J = 15.3 Hz, 1H, CHCHCHCHCOO), 6.03 (s, 1H, CHC(CH₃)), 5.67 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CHCOO), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 3.75 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂O), 2.75-2.72 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂O), 2.32 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.92 (d, J = 1.4 Hz, 3H, CHC(CH₃)), 1.81-1.78 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂O), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃).

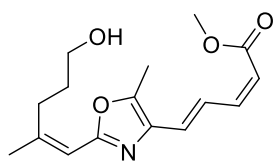
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 166.6 (Cq, COOCH₃), 159.4 (Cq, OCN), 149.9 (Cq, CHC(CH₃)), 145.9 (Cq, OC(CH₃)), 144.1 (CH, CHCHCOO), 135.3 (CH, CH_{TBDPS}), 133.8 (Cq, C_{TBDPS}), 133.4 (Cq, NCCHCH), 129.3 (CH, CH_{TBDPS}), 129.2 (CH, CHCHCHCHCOO), 127.4 (CH, CH_{TBDPS}), 125.1 (CH, CHCHCHCHCOO), 116.6 (CH, CHCOO), 111.3 (CH, CHC(CH₃)), 63.8 (CH₂, CH₂CH₂CH₂O), 50.9 (CH₃, COOCH₃), 30.7 (CH₂, CH₂CH₂CH₂O), 30.1 (CH₂, CH₂CH₂CH₂O), 26.6 (CH₃, C(CH₃)₃), 24.9 (CH₃, CHC(CH₃)), 19.2 (Cq, C(CH₃)₃), 10.5 (CH₃, OC(CH₃)).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071 (w), 3048 (w), 2931 (m), 2857 (m), 1714 (m), 1635 (m), 1612 (m), 1565 (m), 1460 (m), 1429 (m), 1389 (w), 1360 (w), 1307 (w), 1278 (w), 1262 (m), 1191 (m), 1169 (s), 1107 (s), 1026 (m), 1000 (m), 958 (m), 895 (m), 870 (m), 819 (m), 740 (m), 702 (s), 657 (m), 611 (m), 566 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 328 (4.36), 270 (4.13), 218 (4.45).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₃₂H₃₉NNaO₄Si [M+Na]⁺: 552.25406, gef.: 552.25402 (0.07 ppm).

Methyl (2Z,4E)-5-(2-((Z)-5-hydroxy-2-methylpent-1-en-1-yl)-5-methyloxazol-4-yl)penta-2,4-dienoat ((Z,E)-239)



Einer Lösung aus Silylether (Z)-**238** (376 mg, 0.710 mmol, 2.0 Äq.) in THF (60 mL) wurde unter Lichtausschluss gerührt. Nacheinander wurden Kupfer(I)-iodid (41 mg, 0.210 mmol, 0.3 Äq.) und TBAF in THF (1 M, 2.13 mL, 2.130 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde gerührt, bis kein Edukt mehr per DC nachgewiesen werden konnte (ungefähr 4 h). Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit *t*-BME (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 1:1) ergab den primären Alkohol (Z,E)-**239** (190 mg, 0.653 mmol, 92%) als farbloses Öl.

Wird weniger TBAF (1.0 Äq.) eingesetzt, wird die Reaktionszeit auf 12 h verlängert und es wird ein Gemisch aus (Z,E)-**239** und dem Isomer (E,E)-**239** erhalten, welches chromatographisch abgetrennt werden kann. Es wurde (E,E)-**239** (10 mg, 0.034 mmol, 10%) als farbloses Öl isoliert.

DC (Pentan/Diethylether, 1:1): $R_f = 0.26$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98$ (dd, $J = 15.4, 11.6$ Hz, 1H, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 6.68 (dd, $J = 11.4, 11.4$ Hz, 1H, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 6.58 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 6.09 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 5.69 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 5.24 (s_{br} , 1H, OH), 3.79 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.62-3.59 (m, 2H, CH_2OH), 2.80 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.39 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 1.94 (d, $J = 1.4$ Hz, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 1.86-1.84 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$).

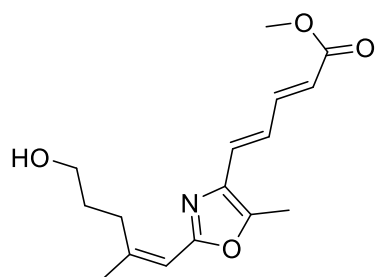
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.98$ (Cq, CO_2CH_3), 159.64 (Cq, OCN), 150.48 (Cq, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 146.26 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 144.13 (CH, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 133.36 (Cq, $\text{NCC}(\text{CH}_3)\text{O}$), 128.64 (CH, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 125.64 (CH, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 117.39 (CH, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 112.03 (CH, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 59.53 (CH_2 , CH_2OH), 51.38 (CH_3 , CO_2CH_3), 29.61 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 29.58 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 24.51 (CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 10.66 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3343$ (br w), 2928 (m), 2920 (w), 1715 (s), 1667 (m), 1437 (m), 1368 (m), 1235 (m), 1039 (m), 854 (m), 670 (m), 531 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 262 (3.81), 219 (3.96).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 314.13628, gef.: 314.13641 (0.41 ppm).

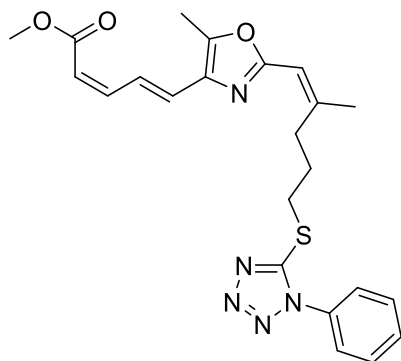
NMR-Daten von (*E,E*)-239



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39$ (dd, $J = 15.2, 11.3$ Hz, 1H, CHCHCOO), 6.86 (dd, $J = 15.2, 11.3$ Hz, 1H, CHCHCHCOO), 6.62 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CHCHCHCHCOO), 6.11 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 6.05 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, CHCOO), 3.75 (s, 3H, COOCH_3), 3.57 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.82-2.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.36 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 1.94 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 1.85-1.82 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.69$ (Cq, COO), 159.90 (Cq, OCN), 150.47 (Cq, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 146.50 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 144.41 (CH, CHCHCOO), 133.08 (Cq, $\text{NCC}(\text{CH}_3)\text{O}$), 127.18 (CH, CHCHCHCHCOO), 126.52 (CH, CHCHCHCHCOO), 121.08 (CH, CHCOO), 112.27 (CH, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 59.15 (CH_2 , CH_2OH), 51.51 (CH_3 , OCH_3), 29.34 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 29.31 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 24.40 (CH_3 , $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 10.31 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$).

Methyl (2Z,4E)-5-(5-methyl-2-((Z)-2-methyl-5-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)pent-1-en-1-yl)oxazol-4-yl)penta-2,4-dienoat (240)

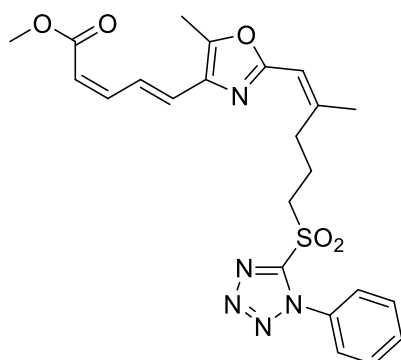


Der Alkohol (Z,E)-**239** (28 mg, 0.096 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (5 mL) bei 0 °C unter Argonatmosphäre vorgelegt. Nacheinander wurden Triphenylphosphan (28mg, 0.107 mmol, 1.11 Äq.), 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-ylsulfid (18 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) und DEAD (2.2 M in Toluol, 0.05 mL, 0.115 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach 1 h bei 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige

Phase mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

DC (Pentan/Diethylether, 1:1): $R_f = 0.26$.

DC-MS: (+)-ESI, ber. für C₂₃H₂₅N₅NaO₃S [M+Na]⁺: 474.16, gef.: 474.20.



Das Rohprodukt (48 mg) wurde in EtOH/THF (3 mL : 1 mL) vorgelegt. Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat ((NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, 26 mg, 0.021 mmol, 0.20 Äq.) wurde in einer 30% Lösung H₂O₂ (0.11 mL, 1.063 mmol, 36 Äq.) gelöst und zum Reaktionsgemisch getropft. Danach wurde das Reaktionsgemisch innerhalb von 3.5 h auf 21 °C erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige

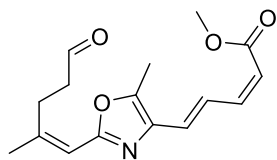
Phase wurde mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 3:1) ergab Sulfon **240** (20 mg, 0.041 mmol, 43%) als gelbes Öl, welches direkt in den darauf folgenden Reaktionen eingesetzt wurde.

DC (Pentan/Diethylether, 1:1): $R_f = 0.26$.

DC-MS: (+)-ESI, ber. für C₂₃H₂₅N₅NaO₅S [M+Na]⁺: 506.15, gef.: 506.10.

9. Arbeitsanweisungen zu Kapitel III.3.1

Methyl (2Z,4E)-5-(5-methyl-2-((Z)-2-methyl-5-oxopent-1-en-1-yl)oxazol-4-yl)penta-2,4-dienoat ((Z,E)-245)



Der primäre Alkohol (Z,E)-**239** (102 mg, 0.350 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 0 °C in DCM (50 mL) gerührt und Dess-Martin-Periodinan (297 mg, 0.700 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde über 3 h auf 21 °C erwärmt und durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung beendet.

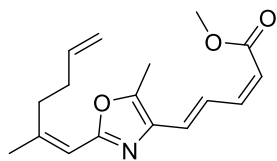
Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung über ein kurzes Kieselgel-Polster (Pentan/Diethylether, 1:1) ergab Aldehyd (Z,E)-**245** (96 mg, 0.333 mmol, 95%) als farbloses Öl. Der Aldehyd (Z,E)-**245** zersetzte sich schon bei kurzer Lagerung unter Raumtemperatur, weshalb eine vollständige Analytik erst für die Folgestufe, das Alken (Z,E)-**246**, durchgeführt wurde.

DC (Pentan/Diethylether, 1:1): *R_f* = 0.49.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.77 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, CHO), 7.89 (dd, *J* = 11.8, 14.8 Hz, 1H, CHCHCHCHCO₂CH₃), 6.95 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CHCHCHCHCO₂CH₃), 6.86 (dd, *J* = 11.8, 11.8 Hz, 1H, CHCHCHCHCO₂CH₃), 6.13 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, CHC(CH₃)), 5.72 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CHCHCHCHCO₂CH₃), 3.66 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂CH₂CHO), 2.69 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 2H, CH₂CH₂CHO), 2.39 (s, 3H, OC(CH₃)), 1.95 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, CHC(CH₃)).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 202.42 (CH, CHO), 166.08 (Cq, CO₂CH₃), 158.62 (Cq, NCO), 149.09 (Cq, CHC(CH₃)), 147.20 (Cq, OC(CH₃)), 144.57 (CH, CHCHCHCHCO₂CH₃), 133.38 (Cq, NCC(CH₃)), 129.78 (CH, CHCHCHCHCO₂CH₃), 124.15 (CH, CHCHCHCHCO₂CH₃), 116.06 (CH, CHCHCHCHCO₂CH₃), 111.27 (CHC(CH₃)), 50.87 (CH₃, CO₂CH₃), 41.00 (CH₂, CH₂CHO), 25.94 (CH₂, CH₂CH₂CHO), 24.29 (CH₃, CHC(CH₃)), 9.86 (CH₃, OC(CH₃)).

Methyl (2Z,4E)-5-(5-methyl-2-((Z)-2-methylhexa-1,5-dien-1-yl)oxazol-4-yl)penta-2,4-dienoat ((Z,E)-246)



Methyltriphenylphosphoniumbromid (250 mg, 0.700 mmol, 2.0 Äq.) wurde in trockenem THF (50 mL) bei 0 °C vorgelegt und mit KHMDS (0.5 M in Toluol, 1.40 mL, 0.700 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Nach 20 min wurde die Reaktion für 10 min bei 21 °C gerührt bevor sie auf –78 °C abgekühlt wurde.

Eine Lösung aus Aldehyd (Z,E)-**246** (91 mg, 0.350 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) wurde bei –78 °C zugetropft und für 30 min in der Kälte gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C erwärmt und für weitere 30 min gerührt.

Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit *t*-BME (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan/Diethylether, 9:1) ergab das terminale Alken (*Z,E*)-**246** (88 mg, 0.306 mmol, 88%) als farbloses Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 9:1): $R_f = 0.32$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.03$ (ddd, $J = 15.3, 11.6, 1.3$ Hz, 1H, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 6.70 (dd, $J = 11.5, 1.3$ Hz, 1H, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 6.61 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 6.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 5.98-5.89 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.68 (d, $J = 11.3$ Hz, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 5.10 (ddd, $J = 17.1, 1.6, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.00-4.97 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.76 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.80-2.77 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.39 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 2.37-2.29 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.95 (s, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$).

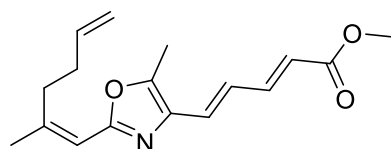
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.87$ (Cq, CO_2CH_3), 159.54 (Cq, NCO), 149.86 (Cq, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 146.13 (Cq, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 144.30 (CH, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 138.31 (CH, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 133.75 (Cq, $\text{NCC}(\text{CH}_3)$), 129.33 (CH, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 125.26 (CH, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 116.83 (CH, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 114.77 (CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}_2$), 111.55 (CH, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 51.21 (CH_3 , CO_2CH_3), 33.23 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 32.15 (CH_2 , CH_2CH), 25.11 (CH_3 , $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 10.67 (CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3072$ (m), 2927 (s), 2861 (m), 1739 (m), 1675 (w), 1464 (m), 1363 (m), 1190 (m), 1107 (m), 920 (m), 739 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 273 (3.04), 227 (3.10), 211 (3.02).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 310.14136, gef.: 310.14158 (0.71 ppm).

Analytische Daten von (*E,E*)-**246**



DC (Pentan/Diethylether, 9:1): $R_f = 0.31$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.43$ (dd, $J = 15.3, 11.6$ Hz, 1H, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 6.97 (dd, $J = 15.2, 11.3$ Hz, 1H, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 6.66 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 6.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 5.97 (d, $J = 15.3$ Hz, $\text{CHCHCHCHCO}_2\text{CH}_3$), 5.91-5.85 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.10-5.05 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.00-4.97 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.76 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.78-2.74 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.36 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 2.32-2.26 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.95 (s, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)$).

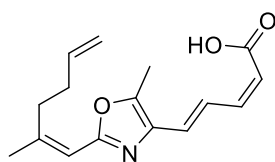
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 167.68 (Cq, CO₂CH₃), 159.73 (Cq, NCO), 150.05 (Cq, CHC(CH₃)), 146.22 (Cq, OC(CH₃)), 144.68 (CH, CHCHCHCHCO₂CH₃), 138.20 (CH, CH=CH₂), 133.61 (Cq, NCC(CH₃)), 128.08 (CH, CHCHCHCHCO₂CH₃), 126.30 (CH, CHCHCHCHCO₂CH₃), 120.31 (CH, CHCHCHCHCO₂CH₃), 114.73 (CH₂, CH=CH₂), 111.55 (CH, CHC(CH₃)), 51.49 (CH₃, CO₂CH₃), 33.17 (CH₂, CH₂CH₂CH), 32.06 (CH₂, CH₂CH), 25.10 (CH₃, CHC(CH₃)), 10.39 (CH₃, OC(CH₃)).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3072 (m), 2927 (s), 2861 (m), 1739 (m), 1675 (w), 1464 (m), 1363 (m), 1190 (m), 1107 (m), 920 (m), 739 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 273 (3.04), 227 (3.10), 211 (3.02).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₁₇H₂₁NNaO₃ [M+Na]⁺: 310.14136, gef.: 310.14158 (0.71 ppm).

(2Z,4E)-5-(5-Methyl-2-((Z)-2-methylhexa-1,5-dien-1-yl)oxazol-4-yl)penta-2,4-diensäure ((Z,E)-242)



Eine Lösung aus Methylester (Z,E)-**246** (65 mg, 0.226 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (27 mL) wurde bei 21 °C mit in H₂O (9 mL) gelöstem Lithiumhydroxid-Monohydrat (144 mg, 3.40 mmol, 15 Äq.) versetzt. Nach 60 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 10% Citronensäure (15 mL) beendet. Das Gemisch wurde mit CHCl₃ (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Die freie Carbonsäure (Z,E)-**242** wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

DC (Pentan/Diethylether, 1:1): R_f = 0.31.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (ddd, J = 15.9, 11.7, 1.5 Hz, 1H, CHCHCHCHCO₂CH₃), 6.77 (ddd, J = 11.5, 11.5, 1.5 Hz, 1H, CHCHCHCHCO₂CH₃), 6.63 (d, J = 15.3 Hz, 1H, CHCHCHCHCO₂CH₃), 6.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H, CHC(CH₃)), 5.91 (ddt, J = 17.1, 10.3, 1.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.70 (d, J = 11.3 Hz, 1H, CHCHCHCHCO₂CH₃), 5.08 (dq, J = 17.1, 1.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.99 (dq, J = 10.3, 1.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 2.76-2.73 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2.39 (s, 3H, OC(CH₃)), 2.30-2.26 (m, 2H, CH₂CH), 1.95 (s, 3H, CHC(CH₃)).

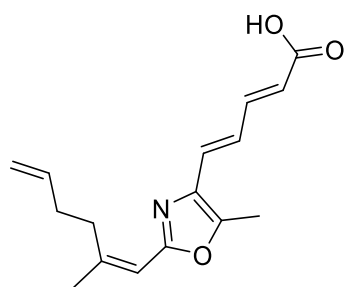
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 170.96 (Cq, CO₂H), 159.81 (Cq, NCO), 150.18 (Cq, CHC(CH₃)), 146.54 (Cq, OC(CH₃)), 145.77 (CH, CHCHCHCHCO₂H), 138.16 (CH, CH=CH₂), 133.54 (Cq, NCC(CH₃)), 129.51 (CH, CHCHCHCHCO₂H), 125.37 (CH, CHCHCHCHCO₂H), 116.95 (CH, CHCHCHCHCO₂H), 114.81 (CH₂, CH=CH₂), 111.50 (CH, CHC(CH₃)), 33.35 (CH₂, CH₂CH₂CH), 32.14 (CH₂, CH₂CH), 25.18 (CH₃, CHC(CH₃)), 10.62 (CH₃, OC(CH₃)).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3035 (w), 2921 (m), 2854 (m), 2743 (w), 2560 (w), 1672 (s), 1607 (s), 1561 (m), 1440 (m), 1420 (m), 1305 (m), 1254 (s), 1222 (m), 1144 (m), 991 (s), 914 (s), 836 (s), 699 (m), 566 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 317 (4.03), 284 (3.96), 245 (3.88).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{16}H_{19}NNaO_3$ $[M+Na]^+$: 296.12571, gef.: 296.12584 (0.44 ppm).

Analytische Daten von (*E,E*)-242



DC (Pentan/Diethylether, 1:1): R_f = 0.32.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.50 (d, J = 15.2, 11.5 Hz, 1H, $CHCHCHCOO$), 7.01 (dd, J = 15.2, 11.3 Hz, 1H, $CHCHCOO$), 6.70 (d, J = 15.6 Hz, 1H, $CHCHCHCHCOO$), 6.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H, $CHC(CH_3)$), 5.98 (d, J = 15.2 Hz, 1H, $CHCOO$), 5.93-5.88 (m, 1H, $CH=CH_2$), 5.10-4.98 (m, 2H, $CH=CH_2$), 2.76-2.73 (m, 2H, CH_2CH_2CH), 2.38 (s, 3H, $OC(CH_3)$), 2.32-2.27 (m, 2H, CH_2CH), 1.96 (s, 3H, $CHC(CH_3)$).

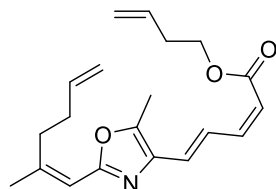
^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.16 (Cq, CO_2H), 159.80 (Cq, NCO), 150.26 (Cq, $CHC(CH_3)$), 146.57 (CH, $CHCHCHCOO$), 145.51 (Cq, $OC(CH_3)$), 138.06 (CH, $CH=CH_2$), 133.54 (Cq, $NCC(CH_3)$), 128.90 (CH, $CHCHCHCHCO_2$), 126.15 (CH, $CHCHCO_2$), 119.95 (CH, $CHCO_2$), 114.76 (CH_2 , $CH=CH_2$), 111.50 (CH, $CHC(CH_3)$), 33.18 (CH_2 , CH_2CH_2CH), 32.08 (CH_2 , CH_2CH), 25.13 (CH_3 , $CHC(CH_3)$), 10.42 (CH_3 , $OC(CH_3)$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3035 (w), 2920 (m), 2856 (m), 2743 (w), 2559 (w), 1672 (s), 1607 (s), 1560 (m), 1440 (m), 1420 (m), 1305 (m), 1254 (s), 1222 (m), 1144 (m), 991 (s), 914 (s), 836 (s), 699 (m), 566 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 317 (4.03), 284 (3.96), 245 (3.88).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{16}H_{19}NNaO_3$ $[M+Na]^+$: 296.12571, gef.: 296.12584 (0.44 ppm).

But-3-en-1-yl ((*Z,Z,E*)-5-(5-methyl-2-((*Z*)-2-methylhexa-1,5-dien-1-yl)oxazol-4-yl)penta-2,4-dienoat ((*Z,E*)-247)



Steglich-Bedingungen: Carbonsäure (*Z,E*)-242 (8 mg, 0.0293 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem DCM (2 mL) unter Argonatmosphäre gerührt. Nach der Zugabe von EDC (15.6 μ L, 0.0879 mmol, 3.0 Äq.), DMAP (5.4 mg, 0.044 mmol, 1.5 Äq.) und But-3-en-1-ol (**244**, 7.6 μ L, 0.0879 mmol, 3.0 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 20 h bei 21 °C gerührt. Die Zugabe von ges. $NaHCO_3$ -Lösung beendete die Reaktion. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 9:1) ergab ein 2:1-Gemisch aus den Estern (*Z,E*)-**247** und (*E,E*)-**247** (zusammen: 5 mg, 0.0152 mmol, 52%) als farbloses Öl.

Shiina-Bedingungen: Zu einer Lösung aus MNBA (34 mg, 0.099 mmol, 3.0 Äq.) und DMAP (6 mg, 0.0495 mmol, 1.5 Äq.) in trockenem DCM (1 mL) wurde unter Argonatmosphäre Triethylamin (0.15 mL, 1.099 mmol, 33.3 Äq.) zugegeben. Nach 5 min bei 21 °C wurde eine Lösung aus Carbonsäure (*Z,E*)-**242** (9 mg, 0.033 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DCM (1 mL) zugegeben. Nach weiteren 5 min wurde But-3-en-1-ol (**244**, 8.5 µL, 0.099 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde für 20 h unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 4:1) ergab ein 5:95-Gemisch der Isomeren Estern (*Z,E*)-**247** und (*E,E*)-**247** (10 mg, 0.0305 mmol, 93%) als farbloses Öl.

Veresterung via Säurechlorid: Zu einer Lösung aus Carbonsäure (*Z,E*)-**242** (5 mg, 0.0183 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Toluol (0.7 mL) wurde das Ghosez-Reagenz (6 µL, 0.046 mmol, 2.5 Äq.) gegeben und das Gemisch für 2 h bei 21 °C gerührt, um das Carbonsäurechlorid zu bilden.

But-3-en-1-ol (**244**, 3 µL, 0.036 mmol, 2.0 Äq.) wurde in trockenem THF (2 mL) bei -78 °C vorgelegt, und es wurde KHMDS (0.5 M in Toluol, 0.08 mL, 0.040 mmol, 2.15 Äq.) zugetropft. Es wurde für 30 min in der Kälte gerührt, bevor die Lösung aus Carbonsäurechlorid in Toluol langsam zugetropft wurde. Nach Beenden der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch sofort bei 21 °C unter Lichtausschluss gerührt. Nach 90 min wurde die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit *t*-BME (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 9:1) ergab Ester (*Z,E*)-**247** als einziges Isomer (4.8 mg, 0.0147 mmol, 80%) als farbloses Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 9:1): *R_f* = 0.42.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (dd, *J* = 15.3, 11.9 Hz, 1H, CHCHCHCHCOO), 6.69 (dd, *J* = 11.5, 11.5 Hz, 1H, CHCHCHCHCOO), 6.61 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, CHCHCHCHCOO), 6.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, CHC(CH₃)), 5.95-5.87 (m, 1H, C(CH₃)CH₂CH₂CH=CH₂), 5.86-5.81 (m, OCH₂CH₂CH=CH₂), 5.67 (d, *J* = 11.4 Hz, CHCHCHCHCOO), 5.16-5.12 (m, 1H, OCH₂CH₂CH=CH₂), 5.10-5.08 (m, 1H, OCH₂CH₂CH=CH₂), 5.07-5.06 (m, 1H, C(CH₃)CH₂CH₂CH=CH₂), 4.99-4.96 (m, 1H, C(CH₃)CH₂CH₂CH=CH₂), 4.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, OCH₂), 2.80-2.74 (m, 2H, C(CH₃)CH₂CH₂CH=CH₂), 2.45 (ddt, *J* = 6.8, 6.8, 1.3 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH=CH₂), 2.38 (s, 3H, OC(CH₃)), 2.32-2.28 (m, 2H, C(CH₃)CH₂CH₂CH=CH₂), 1.95 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, CHC(CH₃)).

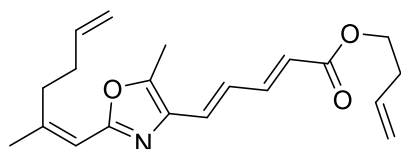
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 166.35 (Cq, COO), 159.51 (Cq, NCO), 149.65 (Cq, CHC(CH₃)), 146.06 (Cq, NCC(CH₃)), 144.34 (CH, CHCHCHCHCOO), 138.27 (CH, C(CH₃)CH₂CH₂CH=CH₂), 134.75 (CH, OCH₂CH₂CH=CH₂), 133.83 (Cq, OC(CH₃)), 129.38 (CH, CHCHCHCHCOO), 125.31 (CH, CHCHCHCHCOO), 117.19 (CH₂, OCH₂CH₂CH=CH₂), 117.05 (CH, CHCHCHCHCOO), 114.78 (CH₂, C(CH₃)CH₂CH₂CH=CH₂), 111.64 (CH, CHC(CH₃)), 63.15 (CH₂, OCH₂), 33.19 (CH₂, C(CH₃)CH₂CH₂CH=CH₂), 33.17 (CH₂, OCH₂CH₂CH=CH₂), 32.14 (CH₂, C(CH₃)CH₂CH₂CH=CH₂), 25.06 (CH₃, CHC(CH₃)), 10.68 (CH₃, OC(CH₃)).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3077 (w), 2924 (m), 2854 (m), 1712 (m), 1639 (m), 1614 (m), 1565 (m), 1445 (m), 1259 (m), 1167 (s), 1076 (m), 998 (s), 912 (m), 815 (m), 796 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 330 (4.10), 275 (3.94), 227 (3.79), 210 (4.61).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₂₀H₂₅NNaO₃ [M+Na]⁺: 350.17266, gef.: 350.17287 (0.60 ppm).

Analytische Daten von (*E,E*)-247



DC (Pentan/Diethylether, 9:1): R_f = 0.41.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (dd, J = 15.0, 11.3 Hz, 1H, CHCHCOO), 6.97 (dd, J = 15.0, 11.5 Hz, 1H, CHCHCHCOO), 6.66 (d, J = 15.0 Hz, 1H, CHCHCHCHCOO), 6.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H, CHC(CH₃)), 5.96 (d, J = 15.2 Hz, 1H, CHCOO), 5.94-5.78 (m, 2H, OCH₂CH₂CH=CH₂, C(CH₃)CH₂CH₂CH=CH₂), 5.17-4.97 (m, 4H, OCH₂CH₂CH=CH₂, C(CH₃)CH₂CH₂CH=CH₂), 4.23-4.21 (m, 2H, OCH₂), 2.79-2.74 (m, 2H, CHC(CH₃)CH₂), 2.46-2.41 (m, 2H, OCH₂CH₂), 2.36 (s, 3H, OC(CH₃)), 2.31-2.27 (m, 2H, C(CH₃)CH₂CH₂), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H, CHC(CH₃)).

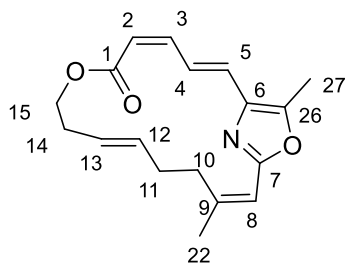
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 166.35 (Cq, COO), 159.51 (Cq, NCO), 150.12 (Cq, CHC(CH₃)), 146.23 (Cq, NCC(CH₃)), 144.62 (CH, CHCHCOO), 138.21 (CH, C(CH₃)CH₂CH₂CH=CH₂), 134.17 (CH, OCH₂CH₂CH=CH₂), 133.87 (Cq, OC(CH₃)), 127.99 (CH, CHCHCHCHCOO), 126.41 (CH, CHCHCHCHCOO), 120.64 (CH, CHCOO), 117.16 (CH₂, OCH₂CH₂CH=CH₂), 114.80 (CH₂, C(CH₃)CH₂CH₂CH=CH₂), 111.53 (CH, CHC(CH₃)), 63.41 (CH₂, OCH₂), 33.18 (CH₂, C(CH₃)CH₂CH₂CH=CH₂), 33.17 (CH₂, OCH₂CH₂CH=CH₂), 32.08 (CH₂, C(CH₃)CH₂CH₂), 25.11 (CH₃, CHC(CH₃)), 10.40 (CH₃, OC(CH₃)).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3077 (w), 2924 (m), 2854 (m), 1712 (m), 1639 (m), 1614 (m), 1565 (m), 1445 (m), 1259 (m), 1167 (s), 1076 (m), 998 (s), 912 (m), 815 (m), 796 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 330 (4.10), 275 (3.94), 227 (3.79), 210 (4.61).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₂₀H₂₅NNaO₃ [M+Na]⁺: 350.17266, gef.: 350.17287 (0.60 ppm).

(1²Z,2E,4Z,10E,14Z)-1⁵,15-Dimethyl-7-oxa-1(4,2)-oxazolacyclopentadecaphan-2,4,10,14-tetraen-6-on (243)



Der Modellester (*Z,E*)-**247** (11 mg, 0.034 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem entgastem DCM (42 mL, 800 μ M) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Nach Zugabe von Grubbs II-Katalysator (4 mg, 0.005 mmol, 15 mol %) wurde das Reaktionsgemisch für 24 h auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether/*t*-BME, 10:1) gereinigt. Der Modellmakrozyklus **243** (6.4 mg, 0.0214 mmol, 63%) wurde als farbloses Öl erhalten.

DC (Pentan/Diethylether, 9:1): R_f = 0.25.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 (dd, J = 15.0, 12.0 Hz, 1H, 4-*H*), 6.69 (dd, J = 11.7, 11.7 Hz, 1H, 3-*H*), 6.60 (d, J = 14.9 Hz, 1H, C5-*H*), 5.99 (dtt, J = 15.1, 7.1, 1.2 Hz, 2H, 13-*H*), 5.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H, 8-*H*), 5.76 (dtt, J = 14.9, 6.8, 1.2 Hz, 1H, 12-*H*), 5.66 (d, J = 11.9 Hz, 1H, 2-*H*), 4.37 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 2H, 15-*H*₂), 2.79-2.76 (m, 2H, 10-*H*₂), 2.40 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 2H, 14-*H*₂), 2.35 (s, 3H, 27-*H*₃), 2.25-2.20 (m, 2H, 11-*H*₂), 1.98 (d, J = 1.5 Hz, 3H, 22-*H*₃).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 167.2 (Cq, C1), 159.20 (Cq, C7), 151.85 (Cq, C9), 145.70 (Cq, C26), 142.06 (CH, C3), 134.31 (Cq, C6), 131.98 (CH, C12), 128.43 (CH, C5), 128.13 (CH, C13), 125.47 (CH, C4), 118.36 (CH, C2), 110.23 (CH, C8), 65.32 (CH₂, C15), 35.13 (CH₂, C10), 31.71 (CH₂, C14), 30.32 (CH₂, C11), 25.49 (CH₃, C22), 10.21 (CH₃, C27).

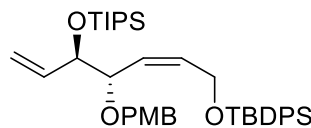
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3358 (w), 3193 (w), 2918 (s), 2850 (s), 1737 (m), 1710 (m), 1660 (m), 1633 (m), 1536 (m), 1464 (m), 1374 (m), 1258 (m), 1240 (m), 1021 (s), 799 (s), 656 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 265 (3.00), 202 (3.64).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₁₈H₂₁NNaO₃ [M+Na]⁺: 322.14136, gef.: 322.14134 (0.06 ppm).

10. Arbeitsanweisungen zu Kapitel III.3.2

(8*S*,9*R*,*Z*)-11,11-Diisopropyl-8-((4-methoxybenzyl)oxy)-2,2,12-trimethyl-3,3-diphenyl-9-vinyl-4,10-dioxo-3,11-disilatridec-6-en (**248**)



Methyltriphenylphosphoniumbromid (400 mg, 1.119 mmol, 2.0 Äq.) wurde in trockenem THF (150 mL) bei 0 °C vorgelegt und mit KHMDS (0.5 M in Toluol, 2.24 mL, 1.119 mmol, 2.0 Äq.) versetzt.

Nach 20 min wurde die Reaktion für 10 min bei 21 °C gerührt bevor sie auf –78 °C abgekühlt wurde. Eine Lösung aus Aldehyd **208** (370 mg, 0.560 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) wurde bei –78 °C zugetropft und für 30 min in der Kälte gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C erwärmt und für weitere 30 min gerührt. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung wurden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wurde mit *t*-BME (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan/Diethylether, 19:1) ergab das terminale Alken **248** (256 mg, 0.475 mmol, 69%) als farbloses Öl.

DC (Pentan/Diethylether, 19:1): *R_f* = 0.44.

$[\alpha]_D^{20} +14.81$ (c 0.054, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67-7.65 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.42-7.36 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 7.17-7.14 (m, 2H, CH_{PMB}), 6.78-6.76 (m, 2H, CH_{PMB}), 5.88-5.87 (m, 1H, CH=CHCH₂O), 5.75 (ddd, *J* = 17.3, 10.4, 7.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.47-5.42 (m, 1H, CH=CHCH₂O), 5.15-5.05 (m, 2H, CH=CH₂), 4.43 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂-PMB), 4.27 (ddd, *J* = 12.0, 7.6, 2.0 Hz, 1H, CH=CHCH₂OSi), 4.23 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂-PMB), 4.17-4.11 (m, 2H, CH=CHCH₂OSi, CHOTIPS), 3.88-3.84 (m, 1H, CHOPMB), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.97 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃).

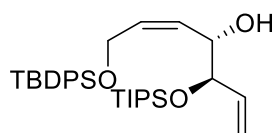
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 158.91 (Cq, CqOCH₃), 138.55 (CH, CH=CH₂), 135.55 (Cq, C_{TBDPS}), 133.84 (CH=CHCH₂O), 133.7 (CH, CH_{TBDPS}), 130.80 (CH, CH_{PMB}), 129.64 (CH, CH_{TBDPS}), 129.26 (CH, CH_{PMB}), 128.0 (CH, CH=CHCH₂O), 127.67 (CH, CH_{TBDPS}), 115.96 (CH₂, CH=CH₂), 113.54 (CH, CH_{PMB}), 77.96 (CH, CHOPMB), 77.03 (CH, CHOTIPS), 70.03 (CH₂, OCH₂-PMB), 60.59 (CH₂, CH=CHCH₂O), 55.22 (CH₃, OCH₃), 26.79 (CH₃, C(CH₃)₃), 19.15 (Cq, C(CH₃)₃), 18.05 (CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃), 12.52 (CH, Si(CH(CH₃)₂)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071 (w), 2938 (m), 2863 (m), 1613 (w), 1513 (m), 1464 (m), 1427 (w), 1388 (w), 1247 (m), 1106 (s), 1072 (s), 1037 (s), 996 (m), 924 (m), 883 (m), 818 (m), 701 (s), 612 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 271 (3.40), 222 (4.25), 210 (4.19).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₄₀H₅₈NaO₄Si₂ [M+Na]⁺: 681.37658, gef.: 681.37610 (0.70 ppm).

(5R,6S,Z)-3,3-Diisopropyl-2,12,12-trimethyl-11,11-diphenyl-5-vinyl-4,10-dioxo-3,11-disilatridec-7-en-6-ol (241)



PMB-Ether **248** (50 mg, 0.0759 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem Gemisch aus DCM (10 mL) und H₂O (1 mL) bei 0 °C vorgelegt. Nach Zugabe von DDQ (26 mg, 0.114 mmol, 1.5 Äq.) wurde die Reaktion für 2 h bei 0 °C gerührt, bevor mit DCM (5 mL) und H₂O (5 mL) verdünnt wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat, 19:1) ergab sekundären Alkohol **241** (35.3 mg, 0.0655 mmol, 86%) als farbloses Öl.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 19:1): R_f = 0.32.

$[\alpha]_D^{20}$ +18.50 (c 1.86, CHCl₃).

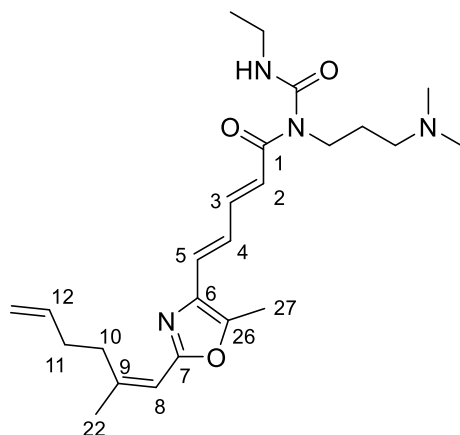
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.68-7.66 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.42-7.36 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 5.81-5.76 (m, 1H, CH=CHCH₂OSi), 5.76 (ddd, J = 17.2, 10.5, 6.8 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.40 (ddt, J = 11.7, 8.2, 1.8 Hz, 1H, CH=CHCH₂OSi), 5.19-5.14 (m, 2H, CH=CH₂), 4.33 (ddd, J = 13.4, 6.6, 1.7 Hz, 1H, CH₂OSi), 4.24-4.20 (m, 2H, CH₂OSi, CH(OH)), 4.07 (ddt, J = 6.9, 3.7, 1.7 Hz, 1H, CH(OSi)), 1.06-0.98 (m, 30H, SiC(CH₃)₃, Si(CH(CH₃)₂)₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 136.52 (CH, CH=CH₂), 135.5 (CH, CH_{TBDPS}), 133.6 (Cq, SiC_{TBDPS}), 132.50 (CH, CH=CHCH₂OSi), 129.6 (CH, CH_{TBDPS}), 128.62 (CH, CH=CHCH₂OSi), 127.6 (CH, CH_{TBDPS}), 117.28 (CH₂, CH=CH₂), 77.00 (CH, CH(OSi)), 71.42 (CH, CH(OH)), 60.56 (CH₂, CH₂OSi), 26.75 (CH₃, SiC(CH₃)₃), 19.11 (Cq, SiC(CH₃)₃), 17.97 (CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃), 12.26 (CH, Si(CH(CH₃)₂)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3072 (w), 2926 (m), 2861 (m), 1464 (m), 1427 (m), 1260 (m), 1108 (s), 1070 (s), 944 (m), 924 (m), 882 (m), 739 (m), 702 (s), 683 (s), 612 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 265 (3.04), 219 (3.99).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{NaO}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 561.31907, gef.: 561.31936 (0.52 ppm).

NMR- und HRMS-Daten von *N*-Acylharnstoff-Derivat 251



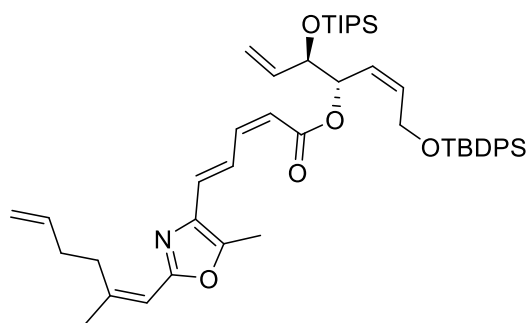
DC (Hexan/Ethylacetat, 1:20): R_f = 0.10.

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 9.34 (s_{br} , 1H, NH), 7.53 (dd, J = 14.2, 11.7 Hz, 1H, 3-*H*), 7.05 (dd, J = 14.8, 11.6 Hz, 1H, 4-*H*), 6.72 (d, J = 14.8 Hz, 1H, 5-*H*), 6.54 (d, J = 14.2 Hz, 1H, 2-*H*), 6.05-6.04 (m, 1H, 8-*H*), 5.92-5.86 (m, 1H, 12-*H*), 5.08 (dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.98 (dd, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.92-3.89 (m, 2H, $(\text{C}=\text{O})_2\text{NCH}_2$), 3.34-3.32 (m, 2H, NHCH_2CH_3), 2.80-2.77 (m, 2H, 10-*H*), 2.74-2.66 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.50 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.39 (s, 3H, 27-*H*), 2.32-2.29 (m, 2H, 11-*H*), 2.02-2.00 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.96 (s, 3H, 22-*H*), 1.21-1.19 (m, 3H, NHCH_2CH_3).

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 169.52 (Cq, C1), 159.76 (Cq, C7), 155.47 (Cq, $\text{NHC}=\text{O}$), 150.09 (Cq, C9), 146.62 (Cq, C26), 146.01 (CH, C3), 138.23 (CH, C12), 133.63 (Cq, C6), 129.17 (CH, C5), 126.42 (CH, C4), 114.76 (CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}_2$), 111.57 (CH, C8), 55.93 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 44.14 (CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 42.26 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 35.42 (CH_2 , NHCH_2CH_3), 33.04 (CH_2 , C10), 32.07 (CH_2 , C11), 26.46 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 25.09 (CH_3 , C22), 14.79 (CH_3 , NHCH_2CH_3), 10.52 (CH_3 , C27).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429.28602, gef.: 429.28644 (0.98 ppm).

(5*R*,6*S*,*Z*)-3,3-Diisopropyl-2,12,12-trimethyl-11,11-diphenyl-5-vinyl-4,10-dioxo-3,11-disilatridec-7-en-6-yl ((*Z*,*E*)-5-(5-methyl-2-((*Z*)-2-methylhexa-1,5-dien-1-yl)oxazol-4-yl)penta-2,4-dienoat ((*Z*,*E*)-249**)**



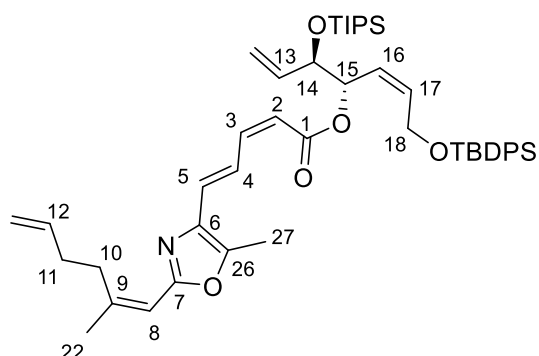
Shiina-Bedingungen: Zu einer Lösung aus MNBA (35 mg, 0.100 mmol, 3.0 Äq.) und DMAP (5 mg, 0.037 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem DCM (1 mL) wurde unter Argonatmosphäre Triethylamin (0.15 mL, 1.099 mmol, 33.0 Äq.) gegeben. Nach 5 min bei 21 °C wurde eine Lösung aus Carbonsäure (*Z,E*)-**242** (9 mg, 0.033 mmol, 1.0 Äq.)

in trockenem DCM (1 mL) zugegeben. Nach weiteren 5 min wurde der sekundäre Alkohol **241** (18 mg, 0.033 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde für 20 h unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingengt und säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 9:1) ergab ein 5:95-Gemisch der isomeren Estern (*Z,E*)-**249** und (*E,E*)-**249** (23.7 mg, 0.0298 mmol, 89%) als farbloses Öl.

Veresterung via Säurechlorid: Zu einer Lösung aus Carbonsäure (*Z,E*)-**242** (20 mg, 0.073 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Toluol (4 mL) wurde das Ghosez-Reagenz **254** (11.62 µL, 0.088 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und das Gemisch für 2 h bei 21 °C gerührt, um das Carbonsäurechlorid zu bilden.

Der sekundäre Alkohol **241** (39 mg, 0.073 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (2 mL) bei –78 °C vorgelegt und NaHMDS (1 M in THF, 0.073 mL, 0.073 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft. Es wurde für 30 min in der Kälte gerührt, bevor die Lösung aus Carbonsäurechlorid in Toluol langsam zugetropft wurde. Nach Beenden der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch sofort bei 21 °C unter Lichtausschluss gerührt. Nach 90 min wurde die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) beendet, und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit *t*-BME (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an RP-Kieselgel (Methanol, 100) ergab ein Gemisch aus Estern (*Z,E*)-**249** und (*Z,E*)-**256** (32 mg), welche über Normalphasenchromatographie (Hexan/*t*-BME, 19:1) getrennt werden konnten. Dabei wurden Ester (*Z,E*)-**249** (18.9 mg, 0.024 mmol, 33%) und (*Z,E*)-**256** (12 mg, 0.015 mmol, 21%) als farblose Öle erhalten.

Analytische Daten von Ester (Z,E)-249



DC (MeOH, 100): $R_f = 0.20$.

DC (Hexan/*t*-BME, 19:1): $R_f = 0.19$.

$[\alpha]_D^{20} -21.43$ (c 0.28, CHCl₃).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.04$ (dd, $J = 15.4$, 11.7 Hz, 1H, 4-*H*), 7.70-7.66 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.42-7.36 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 6.65 (dd, $J = 11.4$, 11.4 Hz, 1H, 3-*H*), 6.59 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, 5-*H*), 6.06 (s, 1H,

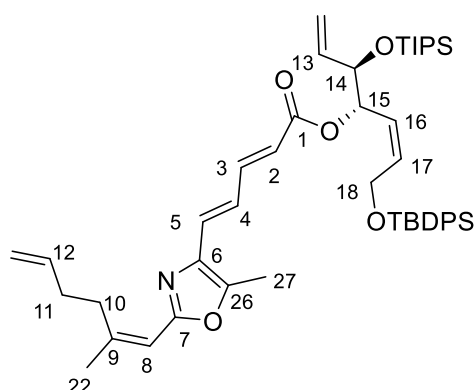
8-*H*), 5.91-5.81 (m, 2H, 17-*H*, 12-*H*), 5.70 (ddd, $J = 17.3$, 10.4, 6.9 Hz, 13-*H*), 5.61 (d, $J = 11.2$ Hz, 2-*H*), 5.56 (ddt, $J = 11.2$, 9.2, 1.0 Hz, 1H, 16-*H*), 5.38 (dd, $J = 9.2$, 2.6 Hz, 1H, 15-*H*), 5.18 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, CH(OTIPS)CH=CH₂), 5.08-5.04 (m, 2H, CH(OTIPS)CH=CH₂, CH₂CH=CH₂), 4.96-4.93 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 4.43 (ddd, $J = 13.7$, 6.1, 1.7 Hz, 1H, 18-*H*₂), 4.36 (dd, $J = 6.9$, 3.2 Hz, 1H, 14-*H*), 4.30 (ddd, $J = 13.7$, 5.6, 1.8 Hz, 1H, 18-*H*₂), 2.77-2.74 (m, 2H, 10-*H*₂), 2.38 (s, 27-*H*), 2.29-2.26 (m, 2H, 11-*H*₂), 1.95 (s, 22-*H*), 1.09-0.98 (m, 30H, Si(CH(CH₃)₂)₃, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 165.12$ (Cq, C1), 159.42 (Cq, C7), 149.35 (Cq, C9), 146.04 (Cq, C26), 144.62 (CH, C3), 138.15 (CH, C12), 137.70 (CH, C13), 135.56 (CH, CH_{TBDPS}), 134.45 (CH, C17), 133.77 (Cq, C6), 133.62 (Cq, C_{TBDPS}), 129.57 (CH, CH_{TBDPS}), 129.28 (CH, C5), 127.66 (CH, CH_{TBDPS}), 125.61 (CH, C4), 124.27 (CH, C16), 117.14 (CH, C2), 116.77 (CH₂, CH(OTIPS)CH=CH₂), 114.85 (CH₂, CH₂CH=CH₂), 111.65 (CH, C8), 75.86 (CH, C14), 72.71 (CH, C15), 60.81 (CH₂, C18), 33.22 (CH₂, C10), 32.16 (CH₂, C11), 26.81 (CH₃, C(CH₃)₃), 25.12 (CH₃, C22), 19.16 (Cq, C(CH₃)₃), 18.00 (CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃), 12.40 (CH, Si(CH(CH₃)₂)₃), 10.83 (CH₃, C27).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3072$ (w), 2928 (m), 2861 (m), 1711 (m), 1615 (m), 1565 (w), 1463 (m), 1426 (m), 1168 (s), 1106 (s), 991 (m), 926 (m), 880 (m), 817 (m), 755 (s), 701 (s), 611 (m).

UV-Vis (EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 333 (4.26), 272 (4.14), 218 (4.37), 203 (4.52).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₄₈H₆₇NNaO₅Si₂ [M+Na]⁺: 816.44500, gef.: 816.44548 (0.59 ppm).

NMR- und HRMS-Daten von Ester (*E,E*)-249

DC (MeOH, 100): $R_f = 0.20$.

DC (Hexan/*t*-BME, 19:1): $R_f = 0.19$.

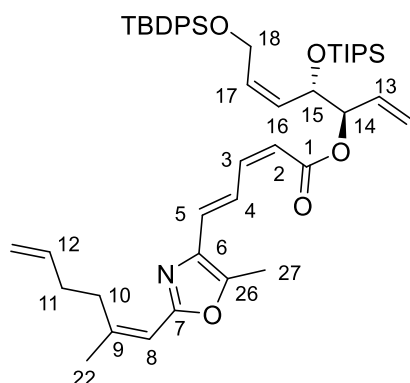
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.68$ -7.66 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.43-7.34 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 7.37-7.36 (m, 1H, 3-H), 6.96 (dd, $J = 15.0, 11.5$ Hz, 1H, 4-H), 6.62 (dd, $J = 15.0, 15.0$ Hz, 1H, 5-H), 6.05 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 5.89-5.82 (m, 3H, 16-H, 12-H, 2-H), 5.69 (ddd, $J = 17.3, 10.4, 6.9$ Hz, 1H, 13-H), 5.56 (ddd, $J = 11.3, 9.2, 6.9$ Hz,

1H, 17-H), 5.38 (ddd, $J = 9.2, 3.0, 1.0$ Hz, 1H, 15-H), 5.18 (dd, 17.3, 1.0 Hz, 1H, CH(OTIPS)CH=CH₂), 5.08 (ddd, $J = 17.1, 3.4, 1.3$ Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.06 (ddd, $J = 10.5, 1.4, 1.4$ Hz, 1H, CH(OTIPS)CH=CH₂), 5.01-4.97 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 4.42 (ddd, $J = 13.8, 5.9, 1.0$ Hz, 1H, 18-H₂), 4.37-4.35 (m, 1H, 14-H), 4.30 (ddd, $J = 13.7, 5.7, 1.0$ Hz, 1H, 18-H₂), 2.76 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 2H, 10-H₂), 2.36 (s, 27-H), 2.32-2.27 (m, 2H, 11-H₂), 1.95 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, 22-H), 1.04-0.98 (m, 30H, Si(CH(CH₃)₂)₃, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.18$ (Cq, C1), 159.73 (Cq, C7), 150.02 (Cq, C9), 146.15 (Cq, C26), 144.55 (CH, C3), 138.20 (CH, C12), 137.54 (CH, C13), 135.56 (CH, CH_{TBDPS}), 134.63 (CH, C16), 133.72 (Cq, C_{TBDPS}), 133.63 (Cq, C6), 133.61 (Cq, C_{TBDPS}), 129.56 (CH, CH_{TBDPS}), 127.81 (CH, C5), 127.65 (CH, CH_{TBDPS}), 126.45 (CH, C4), 124.07 (CH, C17), 120.86 (CH, C2), 116.82 (CH₂, CH(OTIPS)CH=CH₂), 114.74 (CH₂, CH₂CH=CH₂), 111.57 (CH, C8), 75.83 (CH, C14), 73.09 (CH, C15), 60.78 (CH₂, C18), 33.18 (CH₂, C10), 32.07 (CH, C11), 26.79 (CH₃, C(CH₃)₃), 25.11 (CH₃, C22), 19.15 (Cq, C(CH₃)₃), 18.00 (CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃), 12.40 (CH, Si(CH(CH₃)₂)₃), 10.40 (CH₃, C27).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₄₈H₆₇NNaO₅Si₂ [M+Na]⁺: 816.44500, gef.: 816.44548 (0.59 ppm).

**(3*R*,4*S*,*Z*)-7-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-4-((triisopropylsilyl)oxy)hepta-1,5-dien-3-yl
(2*Z*,4*E*)-5-(5-methyl-2-((*Z*)-2-methylhexa-1,5-dien-1-yl)oxazol-4-yl)penta-2,4-dienoat
((*Z*,*E*)-256)**



DC (MeOH, 100): $R_f = 0.20$.

DC (Hexan/*t*-BME, 19:1): $R_f = 0.18$.

$[\alpha]_D^{20} +16.90$ (c 0.21, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.04$ (dd, $J = 15.5, 11.7$ Hz, 1H, 4-*H*), 7.67-7.65 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.42-7.37 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 6.62 (dd, $J = 11.0, 11.0$ Hz, 1H, 3-*H*), 6.58 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, 5-*H*), 6.05 (s, 1H, 8-*H*), 5.92-5.82 (m, 2H, 13-*H*, 12-*H*), 5.70-5.67 (m, 1H, 17-*H*), 5.58 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 2-*H*), 5.45-5.40 (m, 1H, 16-*H*), 5.26-5.14 (m, 3H, 14-*H*, $\text{CH}(\text{OOC})\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.09-5.04 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.97-4.94 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.55 (ddd, $J = 8.6, 4.3, 1.0$ Hz, 1H, 15-*H*), 4.37-4.32 (m, 1H, 18-*H}_2*), 4.18 (ddd, $J = 13.5, 4.8, 1.8$ Hz, 1H, 18-*H}_2*), 2.77-2.73 (m, 2H, 10-*H}_2*), 2.38 (s, 3H, 27-*H}_3*), 2.31-2.27 (m, 2H, 11-*H}_2*), 1.94 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 22-*H}_3*), 1.04-0.98 (m, 30H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$).

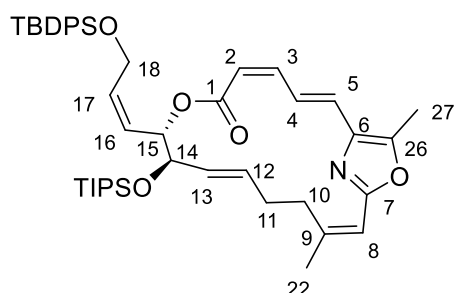
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.03$ (Cq, C1), 159.41 (Cq, C7), 149.37 (Cq, C9), 146.04 (Cq, C26), 144.79 (CH, C3), 138.22 (CH, C12), 135.58 (CH, CH_{TBDPS}), 133.61 (Cq, C6), 133.58 (Cq, CH_{TBDPS}), 133.13 (CH, C13), 130.99 (CH, C17), 130.57 (CH, C16), 129.60 (CH, C5), 127.66 (CH, CH_{TBDPS}), 125.54 (CH, C4), 118.56 (CH_2 , $\text{CH}(\text{OOC})\text{CH}=\text{CH}_2$), 116.96 (CH, C2), 114.81 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 111.65 (CH, C8), 77.45 (CH, C14), 70.64 (CH, C15), 60.44 (CH_2 , C18), 33.20 (CH_2 , C10), 32.16 (CH_2 , C11), 26.79 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.09 (CH_3 , C22), 19.14 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.01 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 12.31 (CH, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 10.83 (CH_3 , C27).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3073$ (w), 2933 (m), 2862 (m), 1714 (m), 1615 (m), 1565 (m), 1464 (m), 1425 (m), 1168 (s), 1106 (s), 993 (m), 926 (m), 881 (m), 819 (m), 741 (m), 701 (s), 612 (m).

UV-Vis (EtOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 333 (4.03), 271 (4.08), 220 (4.24).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{48}\text{H}_{67}\text{NNaO}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 816.44500, gef.: 816.44521 (0.26 ppm).

(1²Z,2E,4Z,10E,14Z)-8-((Z)-3-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-1⁵,14-dimethyl-9-((triisopropylsilyl)oxy)-7-oxa-1(4,2)-oxazolacyclopentadecaphan-2,4,10,14-tetraen-6-on (231)



Ester (Z,E)-**249** (15.4 mg, 19.4 μ mol, 1.0 Äq.) wurde in entgastem und getrocknetem DCM (25 mL, 800 μ m) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Der Grubbs II-Katalysator (2.5 mg, 2.9 μ mol, 15 mol %) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für 24 h auf 40 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Petrolether/t-BME, 20:1) gereinigt. Makrozyklus **231** (8.8 mg, 11.5 μ mol, 59%) wurde als schwach gelbes Öl erhalten.

DC (Petrolether/Ethylacetat, 19:1): R_f = 0.18.

$[\alpha]_D^{20}$ –136.29 (c 0.59, CHCl₃).

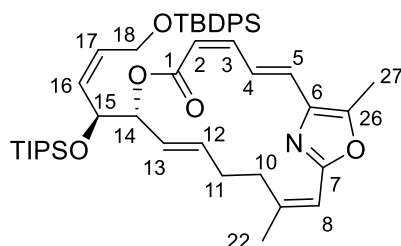
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (dd, J = 15.0, 12.2 Hz, 1H, 4-H), 7.69-7.66 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.38-7.36 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 6.65 (dd, J = 11.8, 11.8 Hz, 1H, 3-H), 6.57 (d, J = 15.0 Hz, 1H, 5-H), 6.00 (d, J = 0.85 Hz, 1H, 8-H), 5.94 (dd, J = 15.7, 8.7 Hz, 1H, 13-H), 5.91 (ddd, J = 10.4, 2.2, 1.1 Hz, 1H, 15-H), 5.73 (ddt, J = 12.0, 6.2, 1.2 Hz, 1H, 17-H), 5.62 (ddd, J = 15.3, 9.3, 5.0 Hz, 1H, 12-H), 5.60 (d, J = 11.8 Hz, 1H, 2-H), 5.33 (ddt, J = 11.3, 9.2, 1.2 Hz, 1H, 16-H), 4.48 (ddd, J = 13.6, 5.8, 1.8 Hz, 1H, 18-H₂), 4.41 (ddd, J = 13.6, 6.1, 1.8 Hz, 1H, 18-H₂), 4.05 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 14-H), 3.29-3.24 (m, 1H, 10-H_a), 2.35 (s, 3H, 27-H₃), 2.32-2.26 (m, 1H, 11-H_a), 2.26-2.21 (m, 1H, 10-H_b), 2.20-2.15 (m, 1H, 11-H_b), 1.98 (d, J = 1.4 Hz, 22-H₃), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.04-0.92 (m, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.03 (Cq, C1), 159.14 (Cq, C7), 151.12 (Cq, C9), 145.55 (Cq, C26), 142.28 (CH, C3), 135.54 (CH, CH_{TBDPS}), 134.53 (Cq, C6), 133.76 (Cq, C_{TBDPS}), 133.55 (Cq, C_{TBDPS}), 133.49 (CH, C17), 132.38 (CH, C12), 131.06 (CH, C13), 129.59 (CH, CH_{TBDPS}), 129.57 (CH, CH_{TBDPS}), 128.29 (CH, C5), 127.67 (CH, CH_{TBDPS}), 127.64 (CH, CH_{TBDPS}), 126.19 (CH, C16), 125.93 (CH, C4), 118.41 (CH, C2), 110.42 (CH, C8), 75.96 (CH, C14), 74.37 (CH, C15), 60.68 (CH₂, C18), 35.97 (CH₂, C10), 30.45 (CH₂, C11), 26.80 (CH₃, C(CH₃)₃), 25.56 (CH₃, C22), 19.17 (Cq, C(CH₃)₃), 17.88 (CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃), 12.17 (CH, Si(CH(CH₃)₂)₃), 10.20 (CH₃, C27).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071 (w), 2927 (m), 2861 (m), 1700 (m), 1634 (m), 1560 (w), 1463 (m), 1362 (w), 1269 (m), 1068 (s), 1014 (m), 879 (m), 819 (m), 738 (m), 700 (s), 613 (m).

UV-Vis (EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 337 (4.17), 280 (4.16), 219 (4.31), 207 (4.37).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₄₆H₆₃NNaO₅Si₂ [M+Na]⁺: 788.41370, gef.: 788.41389 (0.24 ppm).

16-gliedriger Makrozyklus 260

Ein Gemisch der Ester (*Z,E*)-**249** und (*Z,E*)-**256** (Verhältnis 1.5:1, 12.1 mg, 15.2 μmol , 1.0 Äq.) wurde in entgastem und getrocknetem DCM (20 mL, 800 μmol) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Der Grubbs II-Katalysator (2.0 mg, 2.3 μmol , 15 mol %) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für 24 h auf 40 °C erhitzt. Anschließend

wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Petrolether/*t*-BME, 20:1) gereinigt. Es wurde ein Gemisch der Makrozyklen **231** und **260** (Verhältnis 1.5:1, 7.1 mg, 9.0 μmol , 59%) als schwach gelbes Öl erhalten.

Analytische Daten von 260 (ermittelt aus dem 1.5:1-Gemisch mit 231)

DC (Petrolether/Ethylacetat, 19:1): $R_f = 0.18$.

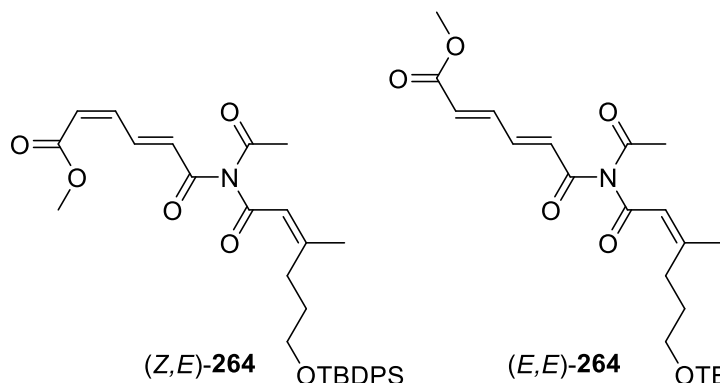
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.86$ (dd, $J = 15.3, 12.5$ Hz, 1H, 4-*H*), 7.69-7.66 (m, 4H, CH_{TBDPS}), 7.38-7.36 (m, 6H, CH_{TBDPS}), 6.58 (dd, $J = 11.6, 11.6$ Hz, 1H, 3-*H*), 6.45 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, 5-*H*), 5.98-5.95 (m, 1H, 13-*H*), 5.95 (d, $J = 0.85$ Hz, 1H, 8-*H*), 5.84-5.79 (m, 1H, 12-*H*), 5.67-5.64 (m, 1H, 16-*H*), 5.62 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, 2-*H*), 5.38 (ddt, $J = 11.4, 8.4, 1.6$ Hz, 1H, 17-*H*), 5.06 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H, 14-*H*), 4.75 (ddd, $J = 8.3, 3.8, 1.1$ Hz, 1H, 15-*H*), 4.44-4.37 (m, 1H, 18- H_2), 4.24 (ddd, $J = 13.6, 4.9, 1.7$ Hz, 1H, 18- H_2), 2.92-2.89 (m, 1H, 10- H_2), 2.76-2.73 (m, 1H, 10- H_2), 2.34-2.31 (m, 1H, 11- H_2), 2.31 (s, 3H, 27- H_3), 2.16-2.14 (m, 1H, 11- H_2), 1.96 (d, $J = 1.4$ Hz, 22- H_3), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.04-0.92 (m, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.22$ (Cq, C1), 158.74 (Cq, C7), 152.09 (Cq, C9), 144.35 (Cq, C26), 139.55 (CH, C3), 136.04 (CH, C13), 135.36 (CH, CH_{TBDPS}), 134.25 (Cq, C6), 133.54 (Cq, C_{TBDPS}), 130.72 (CH, C17), 130.66 (CH, C16), 129.36 (CH, CH_{TBDPS}), 127.42 (CH, CH_{TBDPS}), 126.67 (CH, C4), 124.97 (CH, C5), 123.70 (CH, C12), 119.59 (CH, C2), 109.75 (CH, C8), 79.14 (CH, C14), 70.09 (CH, C15), 60.19 (CH_2 , C18), 31.79 (CH_2 , C10), 31.40 (CH_2 , C11), 26.59 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.05 (CH_3 , C22), 18.95 (Cq, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17.76 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 12.09 (CH, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 9.97 (CH_3 , C27).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $\text{C}_{46}\text{H}_{63}\text{NNaO}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 788.41370, gef.: 788.41389 (0.24 ppm).

11. Arbeitsanweisungen zu Kapitel III.4

Oxidation von Methylester (Z)-238 mit Singulett-Sauerstoff



Zu einer Lösung aus Methylester (Z)-238 (20 mg, 0.038 mmol) in einem Gemisch aus MeCN/H₂O (3 mL:1 mL) wurde Bengalrosa (3 mg) zugegeben. Es wurde eine O₂-Atmosphäre erzeugt, und das Reaktionsgemisch wurde für

10 min bestrahlt (Rayonet-Reaktor $\lambda_{\max} = 370$ nm). Daraufhin wurde Aktivkohle zugegeben und für 5 min gerührt, bevor über eine Schicht Celite filtriert wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit *t*-BME (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Diethylether, 5:1) ergab ein 1:1-Gemisch aus den isomerisierten Trisacylaminen (Z,E)-264 und (E,E)-264 (10 mg, 0.017 mmol, 45%).

Analytische Daten des 1:1-Gemisches aus (Z,E)-264 und (E,E)-264

DC (Pentan/Diethylether, 4:1): $R_f = 0.21$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071$ (w), 2928 (m), 2857 (m), 1714 (s), 1622 (m), 1602 (m), 1429 (m), 1366 (m), 1237 (s), 1173 (s), 1106 (s), 1041 (m), 999 (m), 945 (m), 844 (m), 823 (m), 741 (m), 726 (m), 702 (s), 610 (m).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 277 (4.14), 218 (4.08), 203 (4.15).

HRMS: (+)-ESI, ber. für C₃₂H₃₉NNaO₆Si [M+Na]⁺: 584.24389, gef.: 584.24405 (0.27 ppm).

NMR-Daten von (Z,E)-264

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.44$ (ddd, $J = 15.4, 11.7, 0.9$ Hz, 1H, CHCHCHCOOCH₃), 7.67-7.65 (m, 4H/8H, CH_{TBDPS}), 7.43-7.36 (m, 6H/12H, CH_{TBDPS}), 6.62 (dd, $J = 11.7, 0.9$ Hz, 1H, CHCHCOOCH₃), 6.42 (dt, $J = 15.4, 0.9$ Hz, 1H, CHCHCHCHCOOCH₃), 6.00 (dt, $J = 11.7, 0.9$ Hz, 1H, CHCOOCH₃), 5.86 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H, CHC(CH₃)), 3.77 (s, 3H, COOCH₃), 3.74-3.73 (m, 4H, CH₂COSi), 2.73 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H/4H, CH₂CH₂CH₂COSi), 2.36 (s, 3H, NC(O)CH₃), 1.94 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, CH(CH₃)), 1.76-1.74 (m, 4H, CH₂CH₂COSi), 1.05 (s, 9H/18H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 173.4 (Cq, NC(O)CH₃), 168.5 (Cq, NC(O)CHCH), 167.9 (Cq, NC(O)CHC(CH₃)), 167.3 (Cq, CHC(CH₃)), 165.5 (Cq, COOCH₃), 140.1 (CH, CHCHCOOCH₃), 139.1 (CH, CHCHCHCOOCH₃), 135.6 (CH, CH_{TBDPS}), 133.9 (Cq, C_{TBDPS}), 130.8 (CH, CHCHCHCHCOOCH₃), 129.6 (CH, CH_{TBDPS}), 127.6 (CH, CH_{TBDPS}), 125.4 (CH, CHCOOCH₃), 119.3 (CH, CHC(CH₃)), 63.7 (CH₂, CH₂OSi), 51.7 (CH₃, COOCH₃), 31.1 (CH₂, CH₂CH₂CH₂OSi), 30.9 (CH₂, CH₂CH₂COSi), 26.8 (CH₃, C(CH₃)₃), 26.0 (CH₃, CH(CH₃)), 25.9 (CH₃, C(O)CH₃), 19.2 (Cq, C(CH₃)₃).

NMR-Daten von (*E,E*)-264

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.67-7.65 (m, 4H/8H, CH_{TBDPS}), 7.43-7.36 (m, 6H/12H, CH_{TBDPS}), 7.39-7.38 (m, 1H, CHCHCHCOOCH₃), 7.36-7.32 (m, 1H, CHCHCOOCH₃), 6.53 (dd, J = 14.8, 0.9 Hz, 1H, CHCHCHCHCOOCH₃), 6.25 (dd, J = 14.8, 0.9 Hz, 1H, CHCOOCH₃), 5.86 (d, J = 1.2 Hz, 2H, CHC(CH₃)), 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 3.74-3.73 (m, 4H, CH₂COSi), 2.73 (q, J = 8.0 Hz, 4H, CH₂CH₂CH₂COSi), 2.35 (s, 3H, NC(O)CH₃), 1.96 (d, J = 1.3 Hz, 3H, CH(CH₃)), 1.76-1.74 (m, 2H/4H, CH₂CH₂COSi), 1.05 (s, 9H/18H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 173.2 (Cq, NC(O)CH₃), 1680 (Cq, NC(O)CHCH), 167.9 (Cq, NC(O)CHC(CH₃)), 166.6 (Cq, CHC(CH₃)), 166.2 (Cq, COOCH₃), 141.3 (CH, CHCHCHCOOCH₃), 140.7 (CH, CHCHCOOCH₃), 135.6 (CH, CH_{TBDPS}), 133.9 (Cq, C_{TBDPS}), 130.2 (CH, CHCHCHCHCOOCH₃), 129.6 (CH, CH_{TBDPS}), 129.0 (CH, CHCOOCH₃), 127.6 (CH, CH_{TBDPS}), 119.3 (CH, CHC(CH₃)), 63.7 (CH₂, CH₂OSi), 52.0 (CH₃, COOCH₃), 31.1 (CH₂, CH₂CH₂CH₂OSi), 30.9 (CH₂, CH₂CH₂COSi), 26.8 (CH₃, C(CH₃)₃), 26.0 (CH₃, CH(CH₃)), 25.9 (CH₃, C(O)CH₃), 19.2 (Cq, C(CH₃)₃).

Oxidation von Modellmakrozyklus 243 mit Singulett-Sauerstoff

Makrozyklus **243** (7.0 mg, 23.4 μ mol) wurde in trockenem MeCN (3 mL) vorgelegt. Bengalrosa (2.9 mg, 3.0 μ mol, 0.13 Äq.) wurde zugegeben, und eine Sauerstoffatmosphäre wurde erzeugt. Die Reaktionslösung wurde für 6 min bestrahlt (Rayonet-Reaktor λ_{\max} = 370 nm). Anschließend wurde etwas Aktivkohle zugegeben und die Lösung wurde über eine Schicht Celite filtriert. Nach Verdünnen mit *t*-BME (10 mL) und Wasser (10 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit *t*-BME (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/*t*-BME, 1:1) ergab ein 3:2:1 Gemisch aus isomeren Trisacylaminen (*Z,Z*)-**265** und (*Z,E*)-**265** und (*E,Z*)-**265**. Eine Trennung des Hauptisomers (*Z,Z*)-**265** (3.0 mg, 9.80 μ mol, 42%) und des 2:1 Gemisches (3 mg) aus (*Z,E*)-**265** (6.55 μ mol, 28%) und (*E,Z*)-**265** (3.25 μ mol, 14%) war mit Säulenchromatographie (Petrolether/*t*-BME, 3:1) möglich.

Analytische Daten des 3:2:1-Gemisches aus (Z,Z)-265, (Z,E)-265 und (E,Z)-265

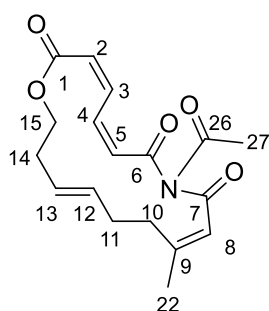
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2959 (m), 2922 (s), 2853 (m), 1712 (m), 1461 (m), 1376 (m), 1260 (m), 1117 (s), 973 (s), 759 (s).

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 265 (3.29), 216 (3.44), 201 (3.66).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{18}H_{21}NNaO_5$ $[M+Na]^+$: 354.13119, gef.: 354.13147 (0.79 ppm).

HRMS: (+)-ESI, ber. für $C_{19}H_{25}NNaO_6$ $[M+Na+MeOH]^+$: 386.15741, gef.: 386.15759 (0.49 ppm).

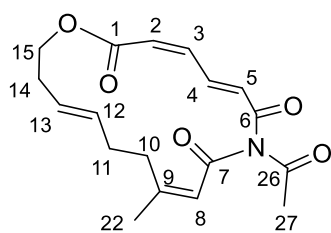
NMR-Daten von (Z,Z)-265



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.31 (ddd, J = 11.9, 11.0, 1.0 Hz, 1H, 4-*H*), 6.98 (ddd, J = 13.1, 11.0, 1.0 Hz, 1H, 3-*H*), 6.15 (ddd, J = 11.9, 1.2, 1.2 Hz, 1H, 5-*H*), 5.90 (ddd, J = 11.6, 1.3, 1.3 Hz, 1H, 2-*H*), 5.81-5.80 (m, 1H, 8-*H*), 5.39-5.29 (m, 2H, 13-*H*, 12-*H*), 4.26-4.24 (m, 15-*H*₂), 2.89-2.86 (m, 2H, 10-*H*₂), 2.52 (s, 3H, 27-*H*₃), 2.38-2.32 (m, 4H, 14-*H*₂, 11-*H*₂), 1.85 (d, J = 1.4 Hz, 22-*H*₃).

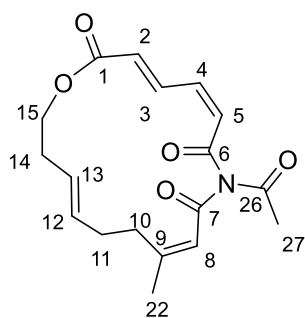
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 172.82 (Cq, C26), 167.89 (Cq, C7), 167.48 (Cq, C9), 167.12 (Cq, C6), 165.45 (Cq, C1), 135.23 (CH, C3), 133.46 (CH, C4), 131.85 (CH, C12), 128.28 (CH, C5), 127.48 (CH, C13), 125.27 (CH, C2), 121.97 (CH, C8), 63.75 (CH₂, C15), 32.33 (CH₂, C14), 32.19 (CH₂, C10), 29.80 (CH₂, C11), 26.47 (CH₃, C27), 24.21 (CH₃, C22).

NMR-Daten von (Z,E)-265 (ermittelt aus dem 2:1-Gemisch mit (E,Z)-265)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.09 (ddd, J = 15.7, 11.5, 1.1 Hz, 1H, 4-*H*), 6.68 (ddd, J = 12.1, 11.5, 0.9 Hz, 1H, 3-*H*), 6.38 (d, J = 15.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H, 5-*H*), 6.04 (ddd, J = 11.4, 1.1, 1.1 Hz, 1H, 1-*H*), 5.98 (d, J = 0.9 Hz, 1H, 8-*H*), 5.55-5.48 (m, 1H, 12-*H*), 5.36 (ddt, J = 15.5, 6.6, 1.0 Hz, 1H, 13-*H*), 4.34 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 2H, 15-*H*₂), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 10-*H*₂), 2.42 (s, 3H, 27-*H*₃), 2.38-2.34 (m, 2H, 14-*H*₂), 2.22-2.17 (m, 2H, 11-*H*₂), 1.88 (d, J = 1.3 Hz, 3H, 22-*H*₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 172.47 (Cq, C26), 171.94 (Cq, C6), 167.02 (Cq, C7), 165.19 (Cq, C1), 160.42 (Cq, C9), 140.51 (CH, C4), 138.56 (CH, C3), 132.52 (CH, C5), 130.83 (CH, C12), 127.33 (CH, C2), 126.87 (CH, C13), 120.04 (CH, C8), 64.20 (CH₂, C15), 32.28 (CH₂, C10), 32.04 (CH₂, C14), 29.59 (CH₂, C11), 25.92 (CH₃, C27), 24.77 (CH₃, C22).

NMR-Daten von (*E,Z*)-265 (ermittelt aus dem 2:1 Gemisch mit (*Z,E*)-265)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (ddd, J = 15.6, 12.3, 1.1 Hz, 1H, 4-*H*), 6.64 (ddd, J = 11.9, 11.9, 1.0 Hz, 1H, 3-*H*), 6.28 (ddd, J = 11.7, 1.1, 1.1 Hz, 1H, 5-*H*), 6.08 (ddd, J = 15.3, 1.1, 1.1 Hz, 1H, 2-*H*), 5.76 (d, 1H, 8-*H*), 5.55-5.48 (m, 1H, 12-*H*), 5.39-5.31 (m, 1H, 13-*H*), 4.17 (dd, J = 5.2, 5.2 Hz, 2H, 15-*H*₂), 3.00-2.98 (m, 2H, 10-*H*₂), 2.39 (s, 3H, 27-*H*₃), 2.38-2.34 (m, 4H, 14-*H*₂, 11-*H*₂), 1.89 (d, J = 1.3 Hz, 3H, 22-*H*₃).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 173.73 (Cq, C26), 170.91 (Cq, C6), 165.63 (Cq, C7), 165.33 (Cq, C1), 161.78 (Cq, C9), 135.65 (CH, C4), 135.23 (CH, C3), 130.73 (CH, C12), 129.83 (CH, C5), 128.94 (CH, C2), 128.27 (CH, C13), 118.46 (CH, C8), 64.46 (CH₂, C15), 32.10 (CH₂, C14), 31.97 (CH₂, C10), 31.14 (CH₂, C11), 25.46 (CH₃, C27), 25.15 (CH₃, C22).

V. Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
ACP	Acylcarrierprotein
ADC	Antibody-Drug-Conjugate
Äq.	Äquivalent(e)
AT	Acyltransferase
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
CD	Zirkulardichroismus
CML	chronische myeloische Leukämie
CoA	Coenzym A
COSY	correlated spectroscopy
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DEPBT	3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3 <i>H</i>)-on
DET	Diethyltartrat
DH	Dehydratase
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat

DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMA	Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMB	3,4-Dimethoxybenzyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
Dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EI	Elektronenstoßionisation
EMA	European Medicines Agency / Europäische Arzneimittel-Agentur
ER	Enoylreduktase
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
FDA	Food and Drug Administration
GC	Gaschromatographie
ges.	Gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	high-performance liquid chromatography
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante

KR	β -Ketoreduktase
KS	β -Ketoacyl-CoA-synthase
LDA	Lithiumdiisopropylamid
mCPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MM2	Molecular Mechanics Version 2
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid
MRD	Minimal residual disease
MS	Massenspektrometrie
MTPA	α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NHC	<i>N</i> -heterozyklisches Carben
NME	<i>N</i> -Methylephedrin
NMR	nuclear magnetic resonance (Kernresonanzspektroskopie)
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
Ph	Phenyl
Pin	Pinacolato
Piv	Pivaloyl
PKS	Polyketid-Synthase
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
Pr	Propyl
R _f	Retentionsfaktor
RP	reversed phase (Umkehrphase)
RT	Raumtemperatur
sp.	Spezies
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid

TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TE	Thioesterase
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMAD	Tetramethylazodicarboxamid
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
UV/Vis	Spektroskopie im Ultraviolett-/sichtbaren Bereich

VI. Lebenslauf

Name	Jan-Niklas Schäckermann	
Geburtsdatum und –ort	30.06.1988 in Soest	
Staatsangehörigkeit	Deutsch	
AKADEMISCHE AUSBILDUNG		
04/2014 – 12/2018	Technische Universität Braunschweig, Institut für Organische Chemie Promotion Experimentelle Arbeiten zur Dissertation im Arbeitskreis von Prof. Dr. Thomas Lindel	
09/2013 – 04/2014	Vertiefende Arbeiten zur Masterarbeit	
10/2011 – 09/2013	Technische Universität Braunschweig Master of Science Chemie (Vertiefung Biologische Chemie)	
10/2008 – 09/2011	Technische Universität Braunschweig Bachelor of Science Chemie	
SCHULAUSBILDUNG		
08/1998 – 06/2007	Aldegrevergymnasium (Gymnasium), Soest Allgemeine Hochschulreife	
ZIVILDienst		
08/2007 – 04/2008	Deutsches Rotes Kreuz , Soest	
BERUFSERFAHRUNG		
04/2014 – 10/2018	Technische Universität Braunschweig, Institut für Organische Chemie Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Tätigkeit in Forschung und Lehre, Ausbildung von Chemikern in Praxislaboren, internationale Publikation aktueller Forschungsergebnisse	
10/2009 – 03/2010 und 10/2012 – 03/2013	Technische Universität Braunschweig, Institut für Anorganische und Analytische Chemie Studentische Hilfskraft für Lehre, Leitung von Tutorien	
04/2010 – 09/2013	Technische Universität Braunschweig, Institut für Physikalische Chemie Studentische Hilfskraft für Lehre, Leitung von Tutorien	
EHRENAMTLICHE TÄTIGKEITEN		
SEIT 02/2016	Juror bei „Jugend forscht“ in Braunschweig	
SEIT 02/2015	Pate des Kinderlabors im Kindergarten „SieKids Ackermäuse“	
STIPENDIEN UND AUSZEICHNUNGEN		
11/2014 – 11/2016	Promotionsstipendium der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbands der Chemischen Industrie	